UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER - TOULOUSE
U.E.R. DES SCIENCES MÉDICALES

ANNÉE 1974 N° 101

HOMOCYSTINURIE PAR DEFICIT EN CYSTATHIONINE SYNTHETASE

A propos de 2 observations

THÈSE
pour le Doctorat d'Etat en Médecine
présentée et soutenue publiquement le 22 janvier 1974

par

JEAN-PAUL TOUEILLE

Membres du Jury : MM. A. DALOUS *Président*
L. DOUSTE BLAZY, P. ROCHICCIOLI, J. GHISOLFI *Assesseurs*
P. BARTHE *Suppléant*

TOULOUSE
THERMOGRAPHIE DU MIDI
3, PLACE OLIVIER

1974

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549602_0004

TOUEILLE (Jean-Paul)

Homocystinurie par déficit en cystathionine synthétase
(A propos de 2 observations)

Toulouse - Thermographie du Midi
1974 - in 8° - 120 pages.

Thèse de Médecine, Toulouse

N° 101.

TOUEILLE (Jean-Paul)

Homocystinurie par déficit en cystathionine synthétase
(A propos de 2 observations)

Toulouse - Thermographie du Midi
1974 - in 8° - 120 pages.

Thèse de Médecine, Toulouse

N° 101.

TOUEILLE (Jean-Paul)

Homocystinurie par déficit en cystathionine synthétase
(A propos de 2 observations)

Toulouse - Thermographie du Midi
1974 - in 8° - 120 pages.

Thèse de Médecine, Toulouse

N° 101.

TOUEILLE (Jean-Paul)

Homocystinurie par déficit en cystathionine synthétase
(A propos de 2 observations)

Toulouse - Thermographie du Midi
1974 - in 8° - 120 pages.

Thèse de Médecine, Toulouse

N° 101.

HOMOCYSTINURIE PAR DEFICIT EN CYSTATHIONINE SYNTHETASE

A propos de 2 observations

UNIVERSITE PAUL SABATIER

Président de l'Université	M. LARENG
1e Vice-Président	M. MATHIS
2e Vice-Président	M. MARTIN

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales Toulouse-Purpan	M. MONNIER
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales Toulouse-Rangueil	M. ENJALBERT

HONORARIAT

Doyen honoraire	M. CALVET
Doyen honoraire	M. BRUSTIER
Doyen honoraire	M. LAZORTHES
Professeur honoraire	M. VALLOIS
Professeur honoraire	M. TAPIE
Professeur honoraire	M. DELAS
Professeur honoraire	M. RISER
Professeur honoraire	M. BUGNARD
Professeur honoraire	M. VINCENT
Professeur honoraire	M. MOREL
Professeur honoraire	M. BOUISSET
Professeur honoraire	M. CALMETTES
Professeur honoraire	M. THOMAS
Professeur honoraire	M. LAGROT
Professeur honoraire	M. DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire	M. FABRE P.
Professeur honoraire	M. JAHIER
Professeur honoraire	M. SENDRAIL
Professeur honoraire	M. PONS
Professeur honoraire	M. SOREL

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologique	M. DARDENNE	Purpan
Clinique Médicale Sud	M. GADRAT	Purpan
Clinique Chirurgicale	M. GEDEON	Rangueil
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie	M. POULHES	Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer	M. GRIMOUD	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	M. PASQUIE	Purpan
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologie	M. FICAT	Rangueil
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire	M. ENJALBERT	Rangueil
Cliniques des Maladies Cutanées et Syphilitiques	M. BAZEX	Purpan
Clinique des Maladies des Voies urinaires	M. LHEZ	Rangueil
Cliniques des Maladies Infectieuses	M. ARMENGAUD	Purpan
Clinique Médicale Infantile et Puériculture	M. DALOUS	Purpan
Clinique Médicale de la première enfance	M. REGNIER	Purpan
Clinique de Neuro-Chirurgie	M. LAZORTHES G.	Rangueil
Clinique Neurologique et Psychiatrique	M. GERAUD	Rangueil
Clinique Obstétricale	M. PONTONNIER	Rangueil
Clinique Odonto-Stomatologique	M. CADENAT	Rangueil
Clinique Ophtalmologique	M. DEODATI	Rangueil
Clinique O.R.L. et Chirurgie maxillo-faciale	M. CLAUX	Purpan
Clinique de Pneumo-phtisiologie	M. DELAUDE	Purpan
Clinique Rhumatologique	M. RUFFIE R.	Purpan
Accouchement et Obstétricie Sociale	M. MONROZIES	Purpan
Anatomie	M. BASTIDE	Purpan
Anatomie Pathologique	M. FABRE J.	Purpan
Anatomie Appliquée	M. JUSKIEWENSKI	Rangueil
Anesthésie et Réanimation	M. LARENG L.	Purpan
Bactériologie et Virologie	Mme ENJALBERT	Rangueil
Biophysique Médicale A	M. AUVERGNAT	Purpan
Biophysique Médicale B	M. BRU	Rangueil
Cardiologie Clinique et Expérimentale	M. CALAZEL	Rangueil
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE	Purpan
Electro-Radiologie	M. ROULLEAU	Rangueil
Embryologie Générale	M. BROUSSY J.	Purpan
Hématologie	M. BIERME	Rangueil
Histologie	M. BIMES	Rangueil
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie	M. DENARD	Purpan
Hygiène et Médecine Sociale	M. MONNIER	Purpan
Immunologie	M. DUCOS	Purpan
Médecine Légale et Médecine du Travail	M. GREZES-RUEFF	Purpan
Pathologie Chirurgicale	M. DAMBRIN	Purpan
Pathologie Générale et Médecine Expérimentale	M. BOULARD	Purpan
Pathologie Médicale	M. RIBAUT	Purpan
Physiologie	M. BESSOU	Purpan
Physiologie Appliquée et Pharmacologie	M. BAISSET	Rangueil
Séméiologie et Clinique Médicale	M. LAPORTE J.	Purpan
Thérapeutique	M. DARNAUD	Rangueil

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique	M. BOUISSOU	Rangueil
Biochimie Médicale	M. DOUSTE-BLAZY	Rangueil
Dermatologie-Vénéréologie	M. DUPRE	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. GUILHEM	Rangueil
Histologie et Embryologie	M. PLANEL	Purpan
Neurologie et Neuro-Psychologie	M. RASCOL	Purpan
Physiologie et Pharmacologie	M. MONTASTRUC	Purpan
Pneumo-Phtisiologie	M. MIGUERES	Rangueil
Médecine Interne	M. LE TALLEC	Rangueil
Psychiatrie	M. GAYRAL	Purpan
Ophtalmologie	M. BEC	Purpan

Médecine Générale	M. ARLET	Rangueil
Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO J.	Purpan

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. FABRE Jean	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M.B.	Purpan
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE Pierre	Rangueil
Carcinologie	M. ESTRADE	Purpan
Chirurgie Générale	M. GAUBERT	Purpan
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE	Purpan
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BES	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI	Purpan
Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC	Rangueil
Médecine Générale	M. RIBET	Rangueil
Physiologie	M. GERAL	Rangueil

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie Pathologique	M. RUMEAU J.L.	Rangueil
Anésthésiologie	M. VIRENQUE C.	Rangueil
Bactériologie-Virologie	Mme DIDIER	Rangueil
Biophysique	M. REGIS	Rangueil
Biophysique	M. GUIRAUD R.	Purpan
Cancérologie	M. CARTON M.	Rangueil
Cardiologie	M. BERNADET	Rangueil
Cardiologie	M. BOUNHOURE	Rangueil
Chirurgie Générale	M. ESCAT J.	Rangueil
Chirurgie Générale	M. GOUZI	Rangueil
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA	Purpan
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER G.	Rangueil
Hépato-Gastro-Entérologie	M. PASCAL	Purpan
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP	Purpan
Médecine Interne	M. FEDOU R.	Purpan
Médecine du Travail	M. PUJOL M.	Purpan
Néphrologie	M. CONTE J.	Purpan
Neurochirurgie	M. LAZORTHES Y.	Rangueil
Neurologie	M. GUIRAUD-CHAUMEL	Purpan
O.R.L.	M. LACOMME	Purpan
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie Plastique	M. UTHEZA G.	Purpan
Parasitologie	M. LARROUY	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. ROCHICCIOLI	Rangueil
Pneumo-Phtisiologie	M. ALBAREDE J.L.	Purpan
Pneumo-Phtisiologie	M. JOVER	Rangueil
Physiologie	M. PAGES B.	Purpan
Psychiatrie	M. MORON P.	Rangueil
Radiologie	M. COMBES P.	Purpan
Radiologie	M. PUTOIS	Purpan
Rhumatologie	M. FOURNIE A.	Purpan
Thérapeutique, Réanimation Médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie	M. SALVADOR M.	Purpan
Urologie	M. PONTONNIER F.	Purpan

AGREGES LIBRES

Chirurgie Générale	M. SOUQUET	Purpan
Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES	Purpan
Obstétrique	M. ESPAGNO G.	Rangueil

ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université	M. PRINEAU

Liste arrêtée le 17/10/1973

L'Université Paul Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats. (Délibération en date du 12 Mai 1891)

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER - TOULOUSE
U.E.R. DES SCIENCES MÉDICALES

ANNÉE 1974 N° 101

HOMOCYSTINURIE PAR DEFICIT EN CYSTATHIONINE SYNTHETASE

A propos de 2 observations

THÈSE
pour le Doctorat d'Etat en Médecine
présentée et soutenue publiquement le 22 janvier 1974

par

JEAN-PAUL TOUEILLE

Membres du Jury : MM. A. DALOUS — *Président*
L. DOUSTE BLAZY, P. ROCHICCIOLI, J. GHISOLFI — *Assesseurs*
P. BARTHE — *Suppléant*

TOULOUSE
THERMOGRAPHIE DU MIDI
3, PLACE OLIVIER

1974

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MA FILLE ET A MA FEMME,
En témoignage de mon amour.

A MES PARENTS,
En témoignage de toute mon affection.

A MES BEAUX-PARENTS,

A MON FRERE,

A MA SŒUR,

A MES AMIS,

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR ANTOINE DALOUS,

Professeur de Clinique Médicale Infantile,
Médecin des Hôpitaux

Nous le remercions du grand honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider le jury de notre thèse.

Que ce travail soit l'expression de notre gratitude et de notre respectueux attachement.

A NOTRE JURY DE THESE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR LOUIS DOUSTE-BLAZY
Professeur de Biochimie Médicale

Nous avons souvent apprécié la qualité de votre enseignement.
Nous vous en exprimons notre reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE ROCHICCIOLI,
Maître de Conférence Agrégé de Pédiatrie Génétique Médicale
Médecin des Hôpitaux

Vous nous faites l'honneur de siéger parmi les juges.
Nous vous en exprimons nos respectueux remerciements.

MONSIEUR LE DOCTEUR GHISOLFI,
Chef de Clinique
Chargé des Fonctions de Maître de Conférence Agrégé

Nous espérons que ce travail que vous avez inspiré et guidé ne vous decevra pas.

MONSIEUR LE DOCTEUR PHILIPPE BARTHE,
Délégué dans les fonctions de Maître de Conférence
Agrégé de Pédiatrie
Médecin des Hôpitaux

INTRODUCTION

L'homocystinurie est une erreur congénitale du métabolisme de la méthionine, maladie détachée du syndrome de Marfan depuis 1962, grâce à CARSON et NEILL.

L'homocystinurie se caractérise au point de vue clinique par une morphologie typique, évoquant très souvent le syndrome de Marfan, un retard mental, des troubles oculaires et des accidents thrombo-emboliques; sur le plan biologique par la présence d'un acide aminé soufré dans les urines : l'homocystine; sur le plan génétique, par sa transmission sur un mode autosomique récessif.

L'intérêt porté à cette affection se justifie, d'une part par le fait qu'elle se place au 2e rang des encéphalopathies métaboliques et apparaît relativement fréquente, et d'autre part par des essais thérapeutiques d'autant plus satisfaisants que le traitement a été institué précocément. Ainsi se pose le problème du dépistage précoce systématique, qui permettrait un meilleur résultat thérapeutique.

C'est à propos de deux nouvelles observations, que nous nous proposons d'effectuer une revue générale de la maladie, en nous attachant particulièrement aux problèmes de la pathogénie, du dépistage et du traitement.

Nous n'envisageons ici que l'homocystinurie par déficit en cystathionine synthétase qui est le cas de nos deux malades.

Nous excluons de notre étude les exceptionnelles homocystinuries par :

1. — Déficit en 5 N méthyltétrahydrofolate-homocystéine méthyltransférase qui se définit par :

— une diminution de la concentration sanguine en méthionine,

— une augmentation de la cystathionine sérique et urinaire,

— une acidurie méthylmalonique.

Le défaut basal semble être au niveau de la conversion de la vitamine B 12 en ses formes actives de coenzyme.

2. — Déficit en 5,10 N méthylène tétrahydrofolate réductase, défini sur le plan biologique par une augmentation de l'homocystéine sérique et une diminution de la méthioninémie.

GÉNÉRALITÉS - HISTORIQUE

C'est en 1962 que CARSON et NEILL (28) examinant les urines de 2.000 attardés mentaux, remarquèrent que 2 sœurs âgées de 5 et 7 ans, éliminaient dans leurs urines d'importantes quantités d'un acide aminé soufré : l'homocystine. A la même époque, GERRITSEN et WAISMAN (76) firent la même découverte chez un garçon de un an, atteint de retard mental et de troubles de la vue.

Les manifestations oculaires de ce syndrome métabolique ont été décrites en 1964, par SPAETH et BARBER (172). La même année, FINKELSTEIN, MUDD, IRREVERRE et LASTER (54) ont démontré par une biopsie hépatique, que l'accumulation d'homocystine est due au déficit d'une apoenzyme, la cystathionine-synthétase. Par ailleurs, ces auteurs mettent en évidence dans les extraits de foie des parents, une activité de cette enzyme située autour de 35 à 40 % de celle de sujets témoins. Ils en concluent que l'homocystinurie est une maladie héréditaire du métabolisme de la méthionine due à un déficit en cystathionine-synthétase, et que les sujets atteints sont homozygotes, alors que les parents sont hétérozygotes.

En 1965, GERRITSEN et WAISMAN (77) remarquèrent en analysant la teneur en acides aminés du cerveau d'un malade décédé à l'âge de un an, l'absence de cystathionine alors que le taux de sujets témoins était de l'ordre de 8 mg/100 mg de tissu cérébral.

Depuis, de nombreux cas furent publiés, surtout grâce au dépistage systématique effectué soit sur des malades présentant une luxation non

traumatique du cristallin, soit sur des malades considérés comme atteints primitivement de syndrome de Marfan. Ces recherches furent effectuées notamment par SCHIMKE et al. (161) et PRESLEY (145). Pour Mac KUSICK (121), 5 % des syndromes de Marfan et 5 % des luxations non traumatiques des cristallins, sont des sujets homocystinuriques.

Si le cadre nosologique de l'affection est devenu précis et le mécanisme biochimique bien connu, il en est autrement de la conduite thérapeutique qui ne fait pas l'unanimité devant des résultats très moyens et irréguliers selon les cas, et surtout l'âge du malade. Ainsi, les résultats obtenus par KOMROWER (109) et PERRY (136), chez le nouveau-né homocystinurique indemne de toute lésion clinique, permettent d'espérer qu'un traitement entrepris dès la naissance pourrait éviter l'apparition des manifestations cliniques de la maladie.

LA VOIE METABOLIQUE DE LA METHIONINE

La voie métabolique de la méthionine comprend des réactions qui permettent le transfert de l'atome de soufre et du groupement méthylé à d'autres molécules.

— *la transulfuration* conduit à la formation de cystathionine, qui est un intermédiaire aussi bien dans la voie de la dégradation de la méthionine que dans la voie de la synthèse de ce corps.

— la clé de *la transméthylation* est représentée par la S-adénosyl méthionine qui peut conduire à la formation de nombreux composés méthylés.

L'aboutissant normal de cette voie métabolique majeure de la méthionine est *la cystéine* et ses dérivés de dégradation soufrés. La majeure partie du soufre de la méthionine alimentaire est convertie chez le sujt normal en sulfates inorganiques.

ANALYSE BIOCHIMIQUE DE LA VOIE METABOLIQUE

I. — *DE LA METHIONINE A L'HOMOCYSTEINE*

1. — *Il y a d'abord « activation » de la méthionine,* suivant la réaction - L-méthionine + A.T.P. → « « méthionine active »
+ pyrophosphate. + orthophosphate.

La structure de cette méthionine active est connue, c'est la *S-adénosyl L-méthionine,* premier groupement donneur de méthyl chez les mammifères.

Cette réaction est catalysée par la méthionine-activating-enzyme (M.A.E.), hautement spécifique pour la méthionine : c'est la *S-adénosyl L-méthionine transférase.* Elle nécessite l'intervention de l'A.T.P. (et du magnésium in vitro).

2. — *Ensuite se produit une réaction de transméthylation* aboutissant à la formation de *S-adénosyl-L-homocystéine,* par action d'une transméthylase et en présence d'une accepteur de groupement méthylé.

Ce corps peut être *un point de stockage* dans la voie métabolique. Son accumulation peut être à l'origine d'une inhibition des réactions de transméthylation et donc de désordres secondaires intéressant beaucoup de processus biochimiques normaux.

3. — *La troisième étape conduit à l'homocystéine,* par action d'une hydrolase spécifique : la S-adénosyl-L-homocystéine-hydrolysate. On a :

— S-adénosyl-L-homocystéine $\rightleftharpoons$ adénosine + homocystéine.

Le fait fondamental est que cette réaction est *réversible.*

L'homocystéine n'est normalement qu'un intermédiaire et n'est pas détectable dans le plasma et l'urine. Chaque tissu possède des mécanismes enzymatiques permettant l'utilisation immédiate de l'homocystéine.

II. — *DESTINEES DE L'HOMOCYSTEINE*

1. — *La L-homocystéine peut réagir avec la sérine pour former la cystathionine.*

Il s'agit là d'une réaction *unidirectionnelle,* catalysée par *la cystathionine synthétase.*

La signification physiologique de la synthèse de la cystathionine peut être en grande partie liée à *l'irréversibi'ité* de la réaction. L'homo cystéine transformée en cystathionine ne peut plus servir comme précurseur de la méthionine.

La cystathionine. L'importance de la synthèse en cystathionine à partir de l'homocystéine est méconnue. De même, le rôle de ce corps dans la physiologie cellulaire, particulièrement au niveau du système nerveux central est mal connu. Le taux de cystathionine est très élevé au niveau des cellules cérébrales, plus que dans tous les autres tissus et peut être donc ce rôle est important sur le plan de développement et de la fonction du cerveau.

Il est à noter que la cystathionine peut être synthétisée à partir de l'homosérine et de la sérine (WONG et Coll. (192). Ces auteurs ont proposé de traiter le déficit en cystathionine des homocystiniuriques par une diététique apportant de l'homosérine et de la sérine. Pour GAULL et Coll. (74), il n'est guère probable que ce processus puisse entraîner la formation d'une quantité suffisante de cystathionine.

LA CYSTATHIONINE-SYNTHETASE

a) L'apo enzyme. Il est maintenant démontré (KASHIWAMATA et Coll. (103), que la cystathionine synthétase du foie du rat nouveau-né est composé de quatre subunités. Deux composés identiques migrent assez rapidement en électrophorèse en gel d'acrylamide, deux composés identiques migrent plus lentement.

Pour UHLENDORF et Coll. (181), la cystathionine synthétase humaine serait du même type, et donc de composition α 2 β2. Ceci n'est cependant pas démontré. Chaque mammifère possèderait deux paires de gênes structuraux pour la cystathionine synthétase, chaque paire déterminant une subunité polypeptidique.

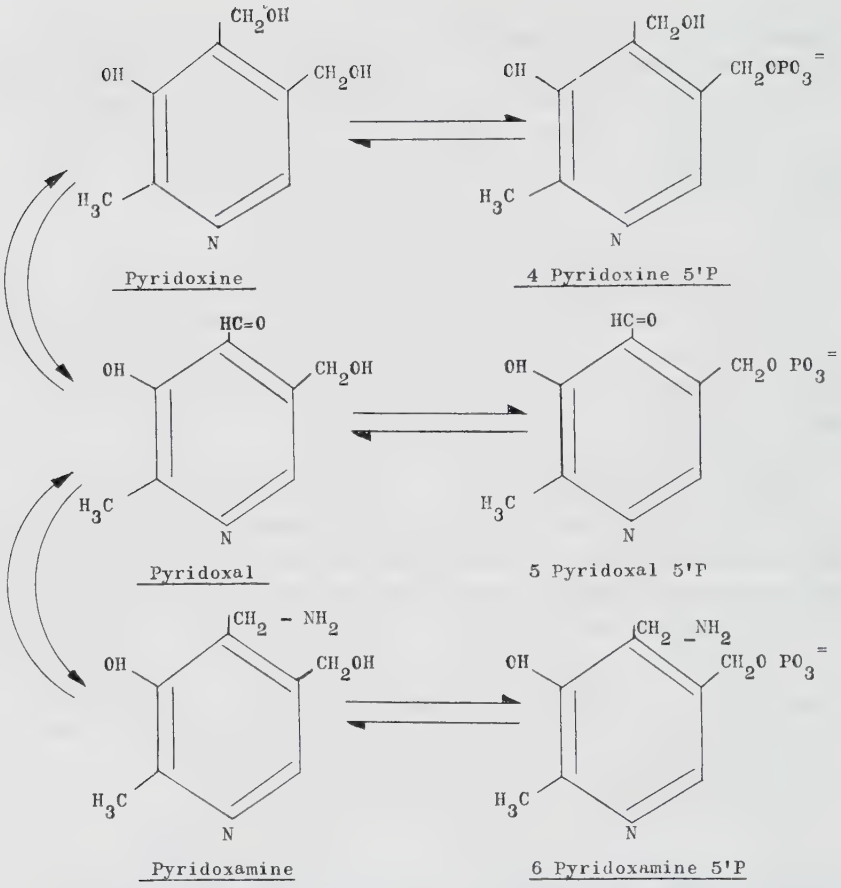
La cystathionine synthétase peut être inhibée par des composés sulphydryls et disulphides. Ces agents réduisent la concentration du substrat (homocystéine) en formant des disulphides avec l'homocystéine.

La cystathionine synthétase est inhibée par la thréonine, la glycine, l'alanine (par compétition avec la sérine).

b) La co enzyme. La cystathionine synthétase demande le pyridoxal-phosphate comme co-facteur. Le pyridoxal-S-phosphate est la forme active intracellulaire la plus importante de vitamine B 6.

Chez les mammifères, la vitamine B 6 existe sous trois formes : pyridoxine, pyridoxal et pyridoxamine, qui sont probablement d'égale activité et qui peuvent passer d'une forme à l'autre par une réaction enzymatique. La forme pyridoxal de la vitamine B 6 est la forme active d'un grand nombre de réactions enzymatiques. Les composés phosphorylés de ces composés sont souvent utilisables comme source de vitamine B 6.

Chaque organisme, chaque tissu peut utiliser préférentiellement ou avec plus ou moins de possibilité chacune de 6 formes (en fonction de son équipement enzymatique).



Chacun des passages d'une forme à l'autre est sous la dépendance d'un enzyme qui peut être déficitaire (intervention probable en pathologie métabolique congénitale).

Quand une mutation intéresse l'apo-enzyme (ici la cystathionine synthétase), il peut y avoir une modification de l'affinité ou de la spécificité du co-enzyme correspondant (la vitamine B 6). Si l'affinité pour ce co-enzyme diminue, la réaction fonction de ce co-enzyme va baisser d'activité. On peut essayer de restaurer cette activité en augmentant soit l'apo-enzyme, soit le co-enzyme ou les deux en même temps.

— *La cystathionine* une fois synthétisée est élevée en cystéine et cétobutyrate par action de la *cystathionine* et du pyridoxal phosphate.

Cette réaction transloque l'atome sulfuré original de la méthionine (et de l'homocystéine) sur le troisième carbone de la cystéine.

— *la cystéine* est transformée en sulfates par oxydation du groupe sylphydryl. Il y a là de nombreuses étapes intermédiaires libérant des composés de grande importance physiologique comme la taurine.

2. — *L'homocystéine peut être reconvertie en méthionine.*

a) *par action de la bétaïne-homocystéine méthyltransférase,* qui demande de la bétaïne, un dérivé de la choline comme donneur de méthyl.

— cette voie métabolique semble mineure.

b) *par action de la méthylate homocystéine.*

Le groupe méthyl transféré est dérivé du « pool » à 1 carbone et représente un groupe méthyl nouvellement formé. Cette synthèse de la méthionine à partir de l'homocystéine demande l'intervention de la vitamine B 12 et de l'acide folique.

Cette réaction est d'un grand intérêt car elle représente une interpénétration entre les métabolismes des folates, de la vitamine B 12, de la méthionine, des fragments à 1 carbone.

Le cycle des folates (voir tableau n° 2) fait intervenir plusieurs réactions enzymatiques dont deux qui ont une grande importance dans le cadre des homocystinuries.

— la N-méthyl tétrahydrofolate méthyl transférase, le co-enzyme étant la méthyl B 12.

— la 5-10 N méthylane tétrahydrofolate réductase.

CONTROLE DU METABOLISME DE LA METHIONINE

La voie métabolique intéressant la méhionine est présente dans tous les tissus. Ceci n'est guère étonnant étant donné l'importance des réactions de transméthylation. Cependant, l'activité de chaque enzyme varie considérablement selon les tissus. Le foie est le seul organe possédant toutes les activités enzymatiques de cette voie métabolique. Pour la reméthylation de l'homocystéine en méthionine, tous les tissus en dehors du foie passent par la voie du méthyl tétrahydrofolate (ceci n'est peut être pas vrai chez l'homme).

— *Influences diététiques sur les activités enzymatiques.*

Les modifications diététiques ont des effets certains sur l'activité spécifique de ces enzymes. En général, comme cela a été démontré sur le

foie de rat, l'apport protidique augmente les activités de l'enzyme activant la méthionine, de la cystathionine-synthétase, de la cystathionase, de la bétaïne-homocystéine méthyltransférase. Il diminue celle de la N-méthyl-tétrahydrofolate homocystéine méthyltransférase.

— *Contrôle du métabolisme de la méthionine.*

Il peut se faire à deux niveaux.

1. — Régulation de la synthèse ou de la dégradation des constituants de l'enzyme. C'est un processus lent, mais connu.

2. — Rôle d'activateurs ou d'inhibiteurs. C'est un processus rapide, probablement le plus important qui conditionne l'orientation vers des voies métaboliques préférentielles. Une des actions les plus importantes est ici due aux produits intermédiaires de cette voie métabolique.

A chaque point, deux réactions sont compétitives pour le même substrat et la concentration du substrat par rapport à la constante de Michaélis respective de chaque enzyme peut déterminer la réaction « intérieure » de la voie métabolique. Quant il y a de basses concentrations de méthionine et d'homocystéine, il y a plutôt reméthylation que transulfuration. Il y a utilisation préfentielle de la méthionine pour la synthèse protéïque plutôt que pour la synthèse de la S-adénosyl méthionine. Quand la concentration de la méthionine ou de ses dérivés augmente, le taux de synthèse de la S-adénosyl méthionine s'accroît et les réactions de transulfuration augmentent.

Bien d'autres modes de régulation peuvent entrer en jeu. C'est ainsi que la réversibilité de l'hydrolyse de la S-adénosyl homocystéine peut constituer une valve de sécurité quand la formation d'homocystéine excède les possibilités de la cystathionine synthétase et des réactions de méthylation de l'homocystéine.

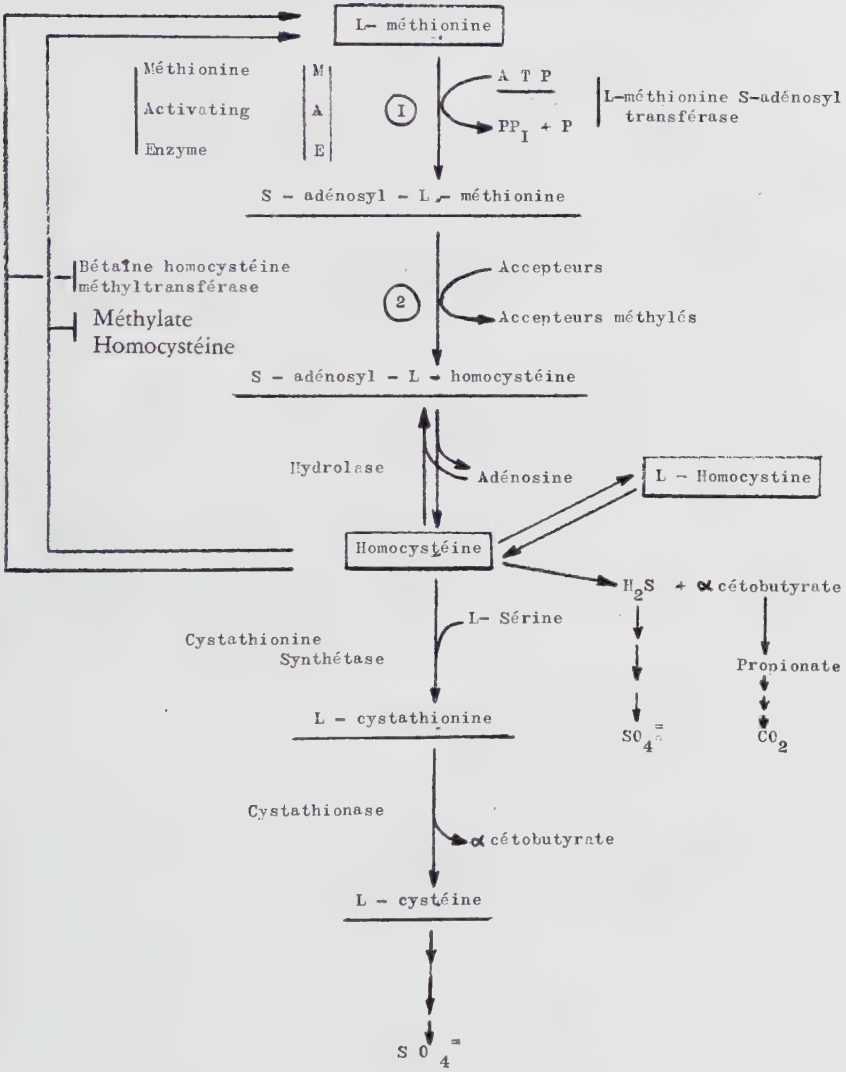
Ces interactions sont compliquées par l'action propre des composés non sulfurés entrant en jeu dans ces voies métaboliques (polyphosphates, diméthylglycine, A.T.P., sérine, méthylaccepteurs...) et des composés sulfydryl et disulphides dérivés de la cystéine.

Deux points sont surtout essentiels :

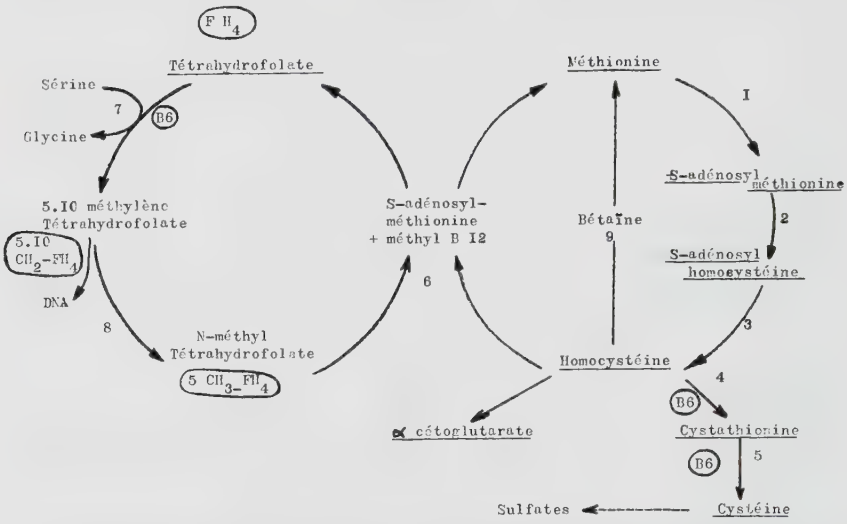
1. — La transulfuration et donc la synthèse de la cystathionine est essentielle pour la conversion de la méthionine en sulfate inorganiques chez l'homme.

2. — La tétrahydrofolate enzyme a une importance essentielle pour réduire l'homocystéïne des tissus et maintenir le taux de méthionine tissulaire.

METABOLISME DE LA METHIONINE



METABOLISME DE LA METHIONINE ET SES RELATIONS AVEC LE METABOLISME DE L'ACIDE FOLIQUE



Le N-méthyltétrahydrofolate donne le groupement méthyl par une réaction nécessitant : — le méthyl B 12 coenzyme — la S-adénotyl méthionine.

1 — méthionine activating enzyme.
2 — méthyltransférases spécifiques variées.
3 — S-adénosyl-homocystéine hydrolase.
4 — *Cystathionine synthétase.*
5 — Cystathionase.
6 — *N méthyltétrahydrofolate méthyltrantférase.*
7 — Sérine hydroxyméthyltransférase.
8 — 5-10 *N-méthylène tétrahydrofolate réductase.*
9 — Bétaïne homocytéine méthyltransférase.

PATHOGÉNIE

Le terme d'homocystinurie doit s'appliquer au trouble définit par une excrétion anormale d'homocystéine dans les urines quelle que soit l'étiologie.

En théorie, une homocystinurie peut être due à de nombreuses causes. Actuellement, on ne connaît avec certitude que trois types de déficits enzymatiques pouvant être à l'origine d'une excrétion urinaire anormale de cet acide aminé dans les urines.

I. — *DEFICIT EN CYSTHATHIONINE SYNTHETASE*

L'absence d'activité de la cystathionine synthétase au niveau du foie et du cerveau de sujets homocystinuriques a été démontrée par MUDD et Coll. en 1964 (131). Les auteurs ont montré que l'activité de toutes les autres enzymes de la voie métabolique de la méthionine était présente. Pour MUDD et coll., l'activité de la cystathionine synthétase chez les homocystinuriques est toujours basse mais jamais nulle. Il y a toujours une activité résiduelle de l'ordre de 1 à 2 % du sujet normal. Ce fait ne sera pas constamment retrouvé et il est admis maintenant que l'importance du déficit enzymatique diffère en fonction du type génétique du défaut métabolique (de 0 à 12 % de l'activité du sujet normal).

L'hétérogénéité génétique de l'homocystinurie par déficit en cystathionine synthétase commence a être démembrée. Par des notions cliniques et l'efficacité thérapeutique de la vitamine B 6, on est tout d'abord arrivé à la notion de l'existence de deux formes cliniques :

— homocystinurie pyridoxino-sensible.

— homocystinurie pyridoxino-résistante.

Il est donc très probable qu'il y a deux possibilités de mutation affectant la cystathionine synthétase suivant que l'affection est sensible ou non à la vitamine B 6.

De nombreux arguments bien établis plaident en faveur de cette hypothèse. En particulier, tous les membres d'une même famille ont le même type de réponse à la pyridoxine : CARSON et CARRE (30), WILKEN et TURNER (189), UHLENDORF et Coll. (181). Il a été par ailleurs montré par ce dernier auteur dans le même article que dans le groupe des malades sensibles à la pyridoxine, on retrouvait toujours une activité résiduelle nette de cystathionine synthétase alors que cette activité était nulle chez les malades non vitamine B 6 sensibles.

UHLENDORF et Coll. (181), proposent une théorie génétique permettant de mieux comprendre l'hétérogénéité enzymatique des homocystinuries. Ces auteurs partent de la découverte de KASHIWAMATA et Coll. (103) qui ont démontré que la cystathionine synthétase du foie de rat est composée de quatre unités (deux fois deux composants identiques qui migrent plus ou moins vite par électrophorèse sur gel d'acrylamide). Pour ces auteurs, il en est probablement de même chez l'homme et la cystathionine synthétase serait donc de type α 2 β2.

Les mammifères et donc l'homme possèderaient donc deux paires de gènes structuraux pour la cystathionine synthétase (α 2 et β 2), chaque paire déterminant un subunité polypeptique.

A l'intérieur d'une même population, il y a donc possibilité d'avoir plusieurs loci :

— A (normal) A', A''... (allèles mutants),

— B (normal) B', B''... (allèles mutants).

Les individus atteints peuvent être :

— homozygotes pour le même allèle mutant : A'A' BB.

— ou hétérozygotes pour le même allèle mutant : A' A'' BB.

— ou encore on peut observer une double hétérozygotie : AA' BB'.

Dans le cadre des deux types de possibilités de mutation affectant les homocystinuriques (vitamine B 6 sensible ou non sensible), on ne peut dire actuellement s'il s'agit :

— d'une mutation allèlique,

— d'une mutation affectant les deux loci A et B,

— d'une mutation affectant d'autres loci (par exemple : gène régulateur).

— *Rôle de la Pyridoxine.*

Pour CARSON et CARRE (30), dans l'homocystinurie pyridoxino-dépendante, le pool extra-cellulaire de vitamine B 6 est normal. C'est

l'inactivité de l'apoenzyme qui est le défaut spécifique. Peut-être y a-t-il une anomalie de structure de l'apo-enzyme au niveau du site spécifique d'action du co-enzyme. L'effet de la pyridoxine ne serait qu'un simple effet de masse.

Pour d'autres auteurs, CUSWORTH et DENT (41), KELLY et COPPELAND (104), HOLLOWELL et Coll. (92), BARBER et SPAETH (6), l'action de la pyridoxine n'aurait rien à voir avec le déficit enzymatique primitif. La vitamine B 6 n'agirait que par stimulation des voies métaboliques secondaires de la méthionine. Une telle hypothèse n'a cependant pas été prouvée.

SEASHORE et Coll. (163) proposent quatre modalités d'action de la pyridoxine chez les malades vitamine B 6 sensibles.

1. — Transport anormal de la pyridoxine dans la cellule. Cette explication est peu plausible car il n'y a pas d'autres signes de déficit en pyridoxine.

2. — La conversion de la pyridoxine en sa forme active de pyridoxal phosphate ne se fait pas.

3. — Mutation de l'apo-enzyme : la cystathionine synthétase a perdu son affinité pour son co-enzyme.

4. — Par la pyridoxine, on stimule ou on active une voie métabolique secondaire (aucune action directe sur la cystathionine-synthétase).

— *Rôle du cycle des folates.*

CAREY et Coll. en 1969 (25) ont montré que très souvent, chez les malades homocystinuriques, le taux d'acide folique sérique était très bas. Ils pensent que cette diminution des folates est liée à une augmentation de l'utilisation de son métabolite, le N 5 méthyl tétrahydrofolate. Ces faits ont été retrouvés par MORROW et BARNESS (129). Pour ces auteurs, le déficit en acide folique est bien dû à une augmentation du flux de reméthylation par le N 5 méthyltétrahydrofolate.

Pour GAULL et Coll. (73) le déficit en acide folique ne proviendrait pas d'une consommation exagérée mais est le témoin d'un mauvais renouvellement du cycle des folates.

WILKEN et TURNER (189) ne retrouvent pas ce déficit en acide folique qui pour eux n'a aucun rôle accessoire sur le plan du déterminisme du déficit en cystathionine synthétase.

Actuellement donc, s'il est démontré que l'acide folique modifie les désordres biologiques observés quand il y a déficit en cystathionine synthétase, cet effet est indirect et se situe probablement au niveau de la voie de la reméthylation par l'intermédiaire du cycle des folates.

II. — *CONSEQUENCES BIOCHIMIQUES DU DEFICIT EN CYSTATHIONINE SYNTHETASE*

On note une augmentation des taux plasmatiques et de l'élimination urinaire de méthionine et d'homocystéine, une diminution du taux plasmatique de la cystéine. Cet acide aminé tend à devenir essentiel car il n'y a pas assez de cystéine formé à partir de la méthionine.

Il y a diminution de la synthèse de cystathionine. Le taux de cystathionine dans le cerveau est très bas.

Les composés sulfurés issus de la cystathionine et de la cystéine sont très abaissés.

Trois points particuliers sont à discuter :

1 — Il est surprenant de *noter qu'après charge en méthionine, la concentration plasmatique et urinaire en homocystine change relativement peu.* L'utilisation de méthionine marquée a permis d'expliquer ce phénomène. Il y a :

— solubilité, diffusibilité particulière de l'homocystéine.
— réversibilité de la réaction S-adénosyl homocystéine-homocystéine.
— transméthylation de l'homocystéine en méthionine.
— échanges homocystéine - protéines disulfides.

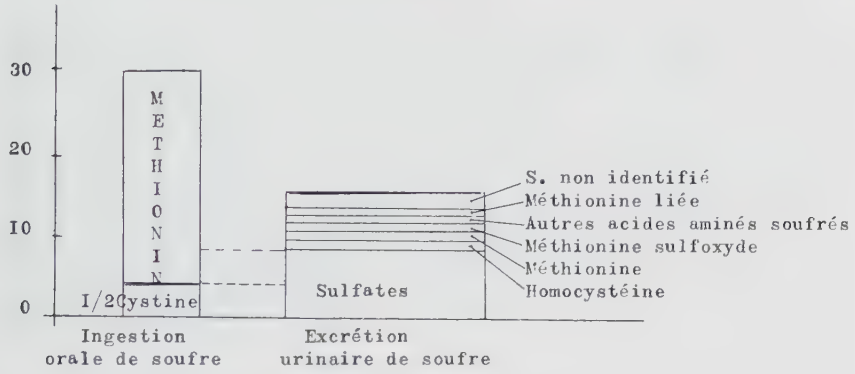
2. — Un point important est *l'origine des sulfates inorganiques* retrouvés dans les urines des malades homocystinuriques.

La majeure partie du soufre de la méthionine alimentaire est convertie par le sujet normal en sulfates inorganiques. La cystathionine synthétase des homocystinuriques est incapable de réaliser cette conversion à un taux normal comme l'a montré la mesure de l'excrétion des sulfates inorganiques après une charge en méthionine. LASTER en 1965 (112) et utilisation de méthionine marquée : BRENTON et CUSWORTH en 1966 (17).

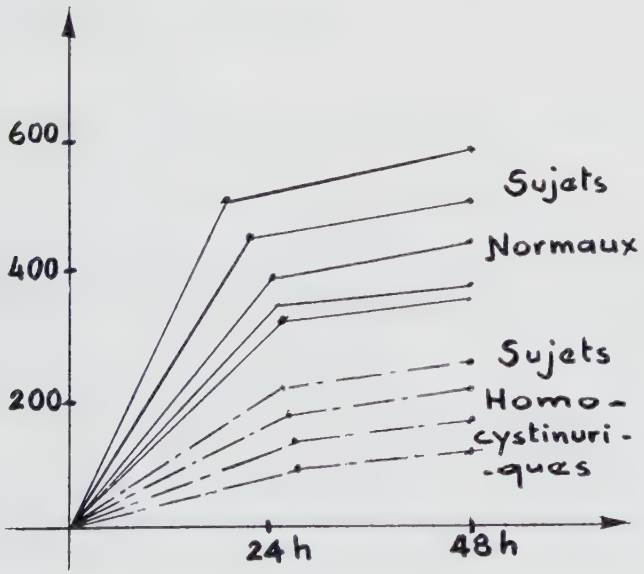
Beaucoup d'auteurs ont cependant montré que les sulfates sont les composés sulfurés excretés en plus grande quantité après une charge de méthionine chez les homocystinuriques. LASTER et BRENTON (112), CUSWORTH et DENT (41), BARBER et SPAETH (6).

Ceci est bien exprimé par l'étude réalisée par MUDD (133) en 1970. Il fait une charge en méthionine chez un sujet homocystinurique en contrôlant exactement la ingesta et les excreta des composés sulfurés. Il note que les sulfates représentent le composé soufré éliminé en plus grande quantité dans les urines et que le soufre de ces sulfates excède le soufre de la cystéine apportée par l'alimentation. Ce travail confirme le

fait que le soufre de la méthionine peut être converti en sulfate à un taux appréciable chez les homocystinuriques.



Le même auteur, dans une étude exposée dans le même article apporte une autre preuve de la transformation de la méthionine en sulfate chez les sujets homocystinuriques. Des sujets normaux et homocystinuriques sont mis à une diète fixe parfaitement contrôlée. On apprécie l'élimination urinaire de sulfates inorganiques. Après épreuve de charge en méthionine, on étudie l'augmentation de l'élimination urinaire de sulfate inorganique:



— Elle est immédiate (moins de 24 h) chez les sujets normaux.

— Elle est retardée (48 h) chez les sujets homocystinuriques mais elle se fait en quantité convenable (la moitié de la normale environ).

Même chez les sujets présentant un déficit en cystathionine synthétase, il y a donc une certaine quantité de soufre de la méthionine qui se retrouve en soufre des sulfates. Cette quantité n'est pas négligeable.

La connaissance de ces notions a un intérêt pratique. Cela peut être utilisé pour calculer la capacité globale d'un organisme à convertir le soufre de la méthionine en sulfate inorganique. Pour un sujet qui a une activité résiduelle de 1 à 2 % de la normale de cystathionine synthétase, la quantité de méthionine qui pourrait être dégradée est de 8 mmol/24 heures pour un adulte de 70 kg.Donc, un apport moyen de 10 mmol. 24 heures de méthionine peut être conseillé chez un malade présentant un tel déficit.

On ne sait pas par quelle voie peut se faire cette transformation de méthionine en sulfates inorganiques alors qu'il y a un déficit en cystathionine synthétase. MUDD propose deux hypothèses :

— existence d'une ou plusieurs voies métaboliques secondaires utilisables à partir de l'homocystéine vers les sulfates.

— action propre de l'activité résiduelle en cystathionine synthétase (théoriquement les 1 à 2 % d'activité restante peuvent métaboliser cette quantité de méthionine).

3. — *Les composés amino-acides sulfurés inhabituels des sujets homocystinuriques.*

En 1965, LASTER et Coll. (112) montrèrent que les malades présentant un déficit en cystathionine synthétase métabolisaient normalement la cystéine en sulfates inorganiques. Ils notaient la discordance existant chez ces malades entre l'apport quantitatif en méthionine et l'excrétion urinaire relativement peu importante de composés sulfurés connus. L'existence de « spots » non identifiés sur les chromatographies bi-dimensionnelles réalisées à partir d'échantillons d'urines chez ces malades les amenèrent à rechercher l'existence d'amino-acides soufrés inhabituels ou méconnus.

L'analyse chromatographique sur colonnes avait révélé l'existence d'un disulphide cystéine-homocystéine présent à la fois dans le sang et dans les urines.

PERRY et Coll. (139-140) isolèrent très rapidement trois composés soufrés en réalisant sur de grandes quantités d'urines lyophilisées des chromatographies sur colonnes en utilisant une résine Dowes 50. Ce sont:

— la S-adénosyl homocystéine, métabolite précédant immédiatement l'homocystéine dans la voie métabolique menant de la méthionine à la cystéine.

— La 5 amino 4 imidazole carboxamide -5'-S-homocystéinyl riboside (A.I.C H.R.). Il s'agit probablement pour ces auteurs d'un produit de dégradation formé à partir de la S-adénosyl homocystéine.

— l'homolanthionine, homologue de la cystathionine formé sans doute chez ces malades par condensation de l'homocystéine et de l'homosérine. Cette condensation serait sous la dépendance de la cystathionine synthétase et il serait intéressant de démontrer que cet enzyme n'est pas déficitaire mais altérée de façon à permettre la condensation de l'homocystéine avec l'homosérine plutôt qu'avec la sérine.

Deux nouveaux composés soufrés ont été récemment reconnus par PERRY et Coll. (140).

— l'hydroxy - mercaptobutyrate-homocystéine disulfide.

— un composé encore non identifié.

Pour ces auteurs, ces deux métabolites sont des composés disulfides dérivant de l'homocystéine.

Signification de ces amino-acides soufrés inhabituels.

Pour PERRY (138), il ne s'agit que du « sommet du iceberg ». Ces métaboliques secondaires dans la dégradation de la méthionine chez métaboliques escondaires dans la dégradation de la méthionine chez l'homme. Il est possible qu'un ou plusieurs de ces composés joue un rôle dans le déterminisme de la maladie.

III. — *HYPOTHESES PATHOGENIQUES*

A. — CONSIDERATIONS GENERALES

Les mécanismes généraux intervenant dans le déterminisme des anomalies organiques et fonctionnelles caractéristiques de l'homocystinurie ne sont pas connus. Plusieurs hypothèses pathogéniques ont été proposées mais aucun auteur n'a apporté la preuve permettant de comprendre l'origine du processus physio-pathologique.

1. — L'excès de méthionine et d'homocystéine ne peut jouer un rôle direct. Il n'y a aucun rapport entre l'importance de l'hyperméthioninémie et de l'homocystéine plasmatique et le degré de la maladie. Des travaux expérimentaux ont montré que de hautes concentrations à priori toxiques de ces corps obtenues par des mesures diététiques ne pouvaient reproduire

la maladie. GAULL (72). L'hyperméthioninémie et la teneur élevée en homocystéine pourraient cependant modifier le transfert intra-membrenaire et l'incorporation dans la protéine des autres acides aminés.

2. — L'excès d'homocystéine et de méthionine peut être à l'origine de la formation d'un collagène anormal.

3. — L'excès d'homocystéine favorise la formation de composés soufrés inhabituels qui ont un effet toxique direct. Ces groupes sulfurés pourraient agir en particulier au niveau des fonctions enzymatiques: SCHIMKE (160).

4. — Le déficit en cystathionine peut jouer un rôle important. Chez le sujet homocystinurique par déficit en cystathionine synthétase, la teneur en cystathionine des cellules cérébrales est pratiquement nulle. Chez le sujet normal, cet acide aminé est un des composants majeurs du cerveau. Le rôle métabolique exact de la cystathionine est cependant encore très mal connu.

5. — Pour beaucoup d'auteurs, BRENTON et Coll. (19), ARNOTT et GREEVES (2), SPAETH et BARBER (6), le fait métabolique majeur est un déficit en cystéine. BRENTON a bien montré que chez l'homocystinurique, la cystéine est un autre acide aminé indispensable. Chez ces sujets en effet, quand la source d'acide aminé soufré est composée pour moitié de méthionine et pour moitié de cystéine, la balance azotée est positive. Quand la source de soufre comprend uniquement de la méthionine, la balance azotée est négative. Elle se repositive dès qu'on a ajouté de la cystéine. Le déficit en cystéine pourrait intervenir au moment de la synthèse des éléments riches en métabolites soufrés en particuliers les fibres de collagènes : HENKIND et ASTHON (89). Peut être ce déficit ne s'extériorise-t-il qu'en période de croissance très active : SCHIMKE et Coll. (160).

B — PATHOGENIE DES DESORDRES CARACTERISTIQUES DE L'HOMOCYSTINURIE

1. — *Le retard mental.*

L'origine du retard mental est méconnue. Les hypothèses pathogéniques envisagées sont celles qui ont été considérées dans les considérations pathogéniques générales. Les thromboses pourraient expliquer les lésions dégénératives cérébrales et par là le retard mental.

2. — *La pathologie oculaire.*

Dans la plupart des publications, l'hypothèse la plus souvent envisagée est la probabilité d'une fibrinogénèse anormale du zonule qui est

généralement considéré comme ayant pour origine l'épithélium ciliaire. Cette anomalie de la formation des fibres collagènes pourrait bien résulter d'un déficit d'un ou plusieurs composés essentiels au moment de cette synthèse, en particulier en cystéine.

ARNOTT et GREEVES (2) pensent en particulier que le déficit en cystéine est responsable de la formation d'un zonule anormal, d'où la luxation du cristallin. Ils basent leur hypothèse sur le fait que les fibres zonulaires ont probablement une origine collagène et que la cystéine est un des constituants essentiels des fibres collagènes. Cependant, il n'y a aucune preuve formelle de l'origine collagène des fibres de la zonula (DUKE et Coll. - (46). BEMBRIDGE et Coll. (9) ont montré que la composition en acides aminés des fibres collagènes était plus proche de celle de l'élastine que de celle du collagène. Pour SPEATH et BARBER (172), les protéines propres de la zonula contiennent cependant de la cystéine, acide aminé qui n'est présent ni dans l'élastine ni dans le collagène. Pour ces derniers auteurs, la dégénérescence cystoïde de la rétine a peut-être la même origine que la souffrance des cellules cérébrales. Pour GERRITSEN et WAISMANN (76), il est possible que la grande quantité de méthionine et d'homocystéine de l'humeur aqueuse interfère directement sur le métabolisme ou la synthèse des protéines du cristallin.

3. — *Les anomalies osseuses et le syndrome dysmorphique.*

Ils ne sont pas expliqués. Probablement s'agit-il de troubles liés à des modifications du tissu conjonctif par anomalie de la fribrillogénèse analogue à ce qui a été décrit dans le syndrome de Marfan.

4. — *Les complications cardio-vasculaires (et les accidents thrombo-emboliques).*

Des lésions de l'intima des parois artérielles ont été décrites (CARSON et Coll. - (31) et pourraient fournir une explication pour certains troubles.

Les accidents thrombo-emboliques sont probablement liés quelquefois à une anomalie de l'adhésivité plaquettaire signalée par Mc DONALD et Coll. (119). Pour cet auteur, l'homocystéine induit une augmentation de l'adhésivité plaquettaire. Cette constatation n'a pas été confirmée dans tous les cas. RATNOFF (152) a montré que la L-homocystine active le facteur de Hageman en favorisant la formation du caillot initial et pense pouvoir expliquer ainsi la fréquence anormale des thromboses chez les sujets homocystinuriques.

REVUE GÉNÉRALE

Depuis sa découverte en 1962, l'homocystinurie apparaît comme une maladie relativement fréquente. En 1968 GAUDIER (68) notait 93 publ - cations dans le monde. Il est devenu pratiquement impossible à l'heure actuelle de faire un compte exact des cas publiés, étant donné que la découverte de nouveaux malades ne fait souvent l'objet que d'une simple citation dans le dossier de cette maladie maintenant bien connue. LECLERCQ (113) donne un chiffre de 200 environ en 1970. En 1972, le nombre de cas publiés dans la littérature était de 250, chiffre évidem- ment bien au-dessous de la réalité. En France jusqu'en 1972, les publica- tions sont au nombre de 20. Il faut noter aussi, que bien des cas sont cer- tainement encore ignorés du fait du manque de dépistage ou bien d'erreur de diagnostic (Marfan en particulier).

Il ne semble pas exister de facteur racial dans le déterminisme de cette affection. De nombreux cas sont retrouvés dans le monde, aussi bien dans les pays occidentaux que dans les pays orientaux ou de race noire.

Le sexe des malades homocystinuriques est à prédominance masculine. L'étude des cas publiés montre en effet un pourcentage de 46 % pour le sexe féminin, de 54 % pour le sexe masculin.

L'âge de découverte de la maladie est très variable. Cet âge varie de la naissance à 45 ans, avec une plus grande fréquence dans la période allant de la petite enfance à la puberté. La moyenne d'âge des malades se situe vers 9 ans. Le dépistage précoce a permis de faire des diagnostics dès la naissance, alors que pour certains la maladie n'est découverte qu'à l'âge de 40 ou 45 ans (SCHIMKE et Al. - (161), PRESLEY (145).

Dans la majeure partie des cas, la maladie se manifeste assez tôt, entre 2 et 8 ans, par des signes morphologiques et ophtalmologiques le plus

souvent. La grande variabilité dans l'apparition des signes de la maladie est due au polymorphisme de cette affection, qui peut se révéler très tôt et évoluer rapidement vers une issue fatale, ou bien, au contraire, apparaître tardivement après 40 ans, sans aucune anomalie antérieure. CUSWORTH et DENT (41).

CARACTERISTIQUES CLINIQUES

En dehors des critères de gravité de la maladie, qui permettent de distinguer des formes graves avec apparition précoce de complications thrombo-emboliques, et des formes bénignes qui se manifestent par des troubles oculaires isolés, il faut considérer les formes habituelles, les formes atypiques et les formes associées, de la maladie.

FORMES HABITUELLES

L'homocystinurie associe dans un tableau clinique complet, des signes morphologiques particuliers, un retard mental, des signes de la série ophtalmologique, des accidents thrombo-emboliques et enfin des signes radiologiques.

A) *ASPECTS CLINIQUES*

Classiquement, les enfants atteints ont des traits caractéristiques : cheveux blonds, fins et soyeux, yeux bleus, rougeur des pommettes : flush malaire (CARSON et al. (31) - GAUDIER et al. (68); peau claire avec un livedo réticularis; taille supérieure à la normale de 1 à 2 déviations standards, dolichosténomélie et arachnodactilie; déformations thoraciques, genu valgum et pieds creux.

Cet aspect clinique n'est pas absolu, et la maladie a été observée chez des sujets bruns et des sujets de race noire.

B) *LES ANOMALIES MUSCULO-SQUELETTIQUES DE LA PEAU ET DES PHANERES*

L'ensemble de ces anomalies confère à l'homocystinurique une morphologie caractéristique, rappelant parfois celle observée dans le syndrome de Marfan.

1) *Les déformations squelettiques.*

Elles sont inconstantes et se rencontrent essentiellement chez le grand enfant et l'adolescent.

— *la taille* : elle est augmentée par rapport à la moyenne, de l'ordre de 1 à 2 déviations standards. Cette augmentation de la taille est inconstante; BRENTON et al (20) dans l'étude de 23 homocystinuriques, ne retrouve que 2 malades supérieurs au 97e percentile.

L'étude du rapport segment inférieur/segment supérieur montre une prédominance du segment inférieur dans un grand nombre de cas.

Le poids de ces malades est diminué, avec un tissu adipeux rare donnant un aspect de gigantisme dysharmonieux (CERNEA et ZBRANCA (34).

— *les membres* : La dolichosténomélie et l'arachnodactilie ont été plusieurs fois décrites dans la littérature; ces anomalies se rencontrent chez l'adolescent et chez l'adulte.

Le genu valgum est également très fréquent, ainsi qu'une augmentation du volume des articulations qui apparaissent déformées et globuleuses.

Il peut exister une coxa vara et des anomalies de la voûte plantaire (pieds creux).

— *Les déformations thoraciques.*. On retrouve dans 40 % des cas des déformations à type de pectus excavatum ou de thorax en carène. Ces anomalies associées aux déformations du rachis peuvent donner des troubles de la ventilation pulmonaire.

— *Le rachis.* Il s'agit de cypho-scoliose ou de cyphose isolée (SCHIMKE (161). Ces troubles vertébraux sont dus à l'ostéoporose, et ne semblent pas liés à la possibilité de lésions ligamentaires, DENT (45).

— *Les autres anomalies.* Elles se situent au niveau de la face : prognatisme; et de la cavité buccale, avec un palais ogival et une anarchie dans l'implantation des dents.

2) *Les anomalies musculaires.*

Elles se traduisent par une amyotrophie parfois importante, avec diminution du tonus musculaire, des difficultés de la marche et par un déficit pondéral. L'hypotonie de la paroi abdominale se traduit assez souvent par des hernies inguinales. (CARSON (29) - CUSWORTH et DENT (41) - KAESER (101).

Ce sont HURWITZ et al. (96), qui en 1968, mirent en évidence des anomalies électromyographiques chez 5 de leurs malades homocystinuriques présentant des troubles de la marche. Depuis de nouvelles observa-

tions ont été faites, notamment par SALADO et VALLS (156), qui rapportent 2 cas présentant des lésions EMG typiques d'une atteinte myopathique.

3) *Les anomalies de la peau et des phanères.*

Elles sont fréquentes et contribuent à donner l'aspect particulier des malades homocystinuriques.

— *la peau* : Il existe des troubles de la circulation artériolo-capillaire qui apparaissent sous la forme de taches congestives, un livedo réticularis sur la face d'extension des membres et le tronc et surtout, une rougeur intense des pommettes. Ces troubles seraient dus à une anomalies de l'adhésivité des plaquettes qui est augmentée, et à une altération des parois vasculaires (Mc DONALD (119).

Ces signes cutanés sont relativement fréquents (40 % des cas) et ont été décrits par de nombreux auteurs (CARSON (31) - SCHIMKE (158) - CAREY (26).

— *les phanères :* il existe une anomalie de la croissance des cheveux. Ceux-ci sont fins, souvent blonds, parfois albinoïdes. L'examen microscopique est normal, CARSON (31), mais il existe une anomalie du test à l'acridine orange, traduisant une altération des liaisons disulfures. GAUDIER (68) - SHELLEY et al. (165) remarquent chez un malade atteint d'homocystinurie une pigmentation des cheveux dépendante du traitement par la pyridoxine. Cette mélanotrichie disparaît après l'arrêt du traitement, et les cheveux reprennent leur ancienne apparence.

C) *RETARD MENTAL ET MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES*

1) *Le retard mental.* C'est le désordre neurologique le plus fréquent de la maladie, mais comme les autres signes, il est inconstant.

Pour CARSON et al. (31) et pour SPAETH et BARBER (172), il se rencontre dans 90 % des cas; dans les observations publiées le retard mental est signalé dans 75 % des cas.

Le retard mental apparaît précocément au cours des premiers mois de la vie et se traduit alors par un retard psychomoteur, puis il s'installe progressivement pendant la période de croissance.

Il ne s'agit que rarement d'une débilité profonde. et le plus souvent la débilité est modérée, parfois difficile à affirmer et à la limite de la normale.

Le quotient intellectuel de ces malades se situe entre 20 et 55 %.

Plusieurs auteurs ont tenté d'expliquer l'origine de ces troubles : déficit des métabolites en aval, ou excès des métabolites en amont du

blocage enzymatique (MUDD et al. (131), ou encore taux sérique de l'acide folique abaissé (CAREY (25).

En dehors des troubles métaboliques, le retard mental peut être engendré par les troubles visuels qui sont fréquents, ou être la conséquence de thromboses vasculaires cérébrales précoces (DUNN (47).

2) *Les crises convulsives.*

Elles se rencontrent dans un quart des cas et accompagnent le retard mental. Elles surviennent pendant l'enfance entre 2 ans et 10 ans, et ont une traduction électroencéphalographique polymorphe.

L'aspect clinique de ces crises est variable, de type généralisé ou de type localisé avec parfois des signes en foyer. (BRETT (21) - DUNN (47).

3) *Les troubles de la marche.*

Lorsqu'il existe (25 % des cas), ce trouble est très cacartéristique de la maladie. La marche est hésitante, malaisée, qualifiée de démarche en « canard » ou à la « Charlot »; elle s'accompagne d'une difficulté pour monter les escaliers, ainsi que d'une difficulté pour ramasser un objet au sol. Cette anomalie s'explique par l'existence de déformations squelettiques fréquentes, de troubles de la vue, des désordres neurologiques et enfin de la possibilité d'une myopathie.

4) *Les autres signes neurologiques.*

L'examen clinique peut mettre en évidence des signes dissociés tels que, une hypertonie ou une hypotonie musculaire, un signe de Babinski, des troubles des réflexes, une incoordination motrice. Ainsi plusieurs tableaux cliniques peuvent être réalisés : paraplégie, hémiplégie, hémiparésie. (HAGBERG (86).

Ces désordres neurologiques semblent dus à des séquelles d'accidents vasculaires cérébraux.

5) *Les anomalies électroencéphalographiques.*

Elles sont fréquentes (25 % des cas) même en dehors de tout antécédent de crises convulsives. Les tracés sont variables d'un malade à l'autre et ne sont pas spécifiques de la maladie.

Ces anomalies peuvent être, de type « comitial », diffuses ou localisées, ou sans aucune spécificité.

D) *LES MANIFESTATIONS OPHTALMOLOGIQUES*

Elles sont pratiquement constantes et représentées par une luxation des cristallins dans 90 % des cas. Les autres anomalies sont représentées par la cataracte, le glaucome, l'atrophie optique, les kystes rétiniens, les décollements de rétine, la kératite, l'iritis et la buphtalmie.

1) *Les anomalies cristalliennes.*

L'ectopie du cristallin est une des lésions essentielles dans l'homocystinurie. Sa fréquence se situe autour de 85 % des cas. CARSON et al. (31) considèrent qu'elle se rencontre dans 100 % des cas. PRESLEY et al (146) dans l'étude de 93 cas ne la retrouvent que chez 15 % des malades présentant des lésions oculaires. FISCHER (56) relève un pourcentage de 87 % sur des observations publiées dans le monde et remarque que les malades ne présentant pas de déplacement des cristallins sont âgés de moins de 10 ans, excepté un cas rapporté par MUDD et al (131), âgé de 24 ans.

L'âge d'apparition de cette anomalie se situe vers 4 à 5 ans. En effet, l'atteinte oculaire est absente à la naissance, mais peut apparaître précocément : 22 mois pour un malade de CARSON et al. (31), 30 mois pour un malade de DUNN (47). L'évolution de la lésion est conditionnée par l'atteinte progressive de la zonule de Zinn. Le cristallin libéré de son ligament passe par un stade de subluxation puis dans un temps imprévisible (mois ou années), la luxation se complète et se fait dans la chambre antérieure, soit dans le vitré.

La lésion est bilatérale et se manifeste au début par des signes discrets : myopie, iridodonésis, inégalité de profondeur de la chambre antérieure. Plus tard, et dans la majeure partie des cas, la luxation s'effectue dans la chambre antérieure et à la myopie s'ajoute rapidement une hypertonie occulaire avec trouble cornéen; plus rarement, la luxation s'effectue dans le vitré (10 % des cas). Cette position du cristallin est mieux tolérée, mais instable et le cristallin finit par se placer dans la chambre antérieure.

Une autre conséquence de l'atteinte des fibres zonulaires est la microsphérophakie parfois observée. L'augmentation du diamètre antéro-postérieur du cristallin est responsable de la myopie avec astigmatisme et iridonésis. Cette anomalie devrait accompagner plus souvent la luxation des cristallins, du fait de son mécanisme d'apparition, mais elle est peu citée dans les observations. PRESLEY et al. (146) la retrouvent dans 13 % des cas, FISCHER (56) dans 11 % des publications. Enfin, le cristallin peut être le siège d'une cataracte. Le plus souvent il s'agit d'une cataracte secondaire à une ectopie du cristallin, et la cataracte congénitale est peu fréquente : GERRITSEN (76) un cas; PRESLEY et al. (146), cependant signalent 22 cas de cataractes congénitales sur 93 malades, mais certains sont de la même famille et il s'agit là, peut-être, d'une association fortuite.

2) *L'hypertonie oculaire.*

Elle représente la complication majeure des déplacements des cristallins, et impose souvent l'intervention chirurgicale. Le glaucome aigu apparaît à la suite d'une luxation antérieure des cristallins, provoqué par

un blocage pupillaire. Sa fréquence se situe autour de 15 % des cas. (PRESLEY (146).

Le glaucome chronique s'installe progressivement et serait provoqué par le blocage de l'angle irido-cornéen par pression du cristallin sur la face postérieure de l'iris.

3) *L'atrophie optique.*

Cette éventualité semble assez rare; quelques cas sont signalés par SPAETH et BARBER (172) ainsi que par PRESLEY (146) qui note 11 malades avec cette anomalie, soit 15 % des cas.

4) *La dégénérescence kystique de la rétine périphérique.*

THOMAS et al. (178) ainsi que SPAETH et BARBER (172) ont mis l'accent sur la présence de ces lésions de la rétine périphérique.

5) *Les décollements de rétine.*

FRANÇOIS et GAUDIER (59) dans l'étude de l'état rétinien de 4 malades homocystinuriques, remarquent que l'électrogénèse rétinienne est constamment perturbée, et ceci que le malade ait été opéré ou non, et que cette perturbation ne semble pas intervenir dans un déficit visuel fonctionnel et est indépendante des troubles neurologiqus centraux.

D'autre part la réfraction de ces malades est souvent modifiée dans le sens myopique et ceci, même en-dehors de la subluxation et de la microsphérophakie, sur des yeux libérés de cristallin.

Le décollement de rétine est signalé avec une fréquence faible pour PRESLEY (146) 3 %, plus élevée pour SPAETH et BARBER (172), de l'ordre de 25 %.

Il ne semble pas que l'extraction soit responsable de ces décollements, ceux-ci survenant dans des proportions identiques chez les malades opérés ou non opérés.

6) *Les autres atteintes oculaires.*

La plupart sont secondaires au déplacement des cristallins comme la kératite, l'iritis, l'atrophie de l'iris.

Des cas d'aniridie ont été rapportés par PRESLEY et al. (146) ainsi que des malades présentant une buphtalmie. (CAREY et al. (26).

La microphtalmie se retrouve dans 10 % des observations.

Ainsi le pronostic visuel des homocystinuriques reste sombre, et le problème thérapeutique complexe devant des lésions évolutives qui mènent tôt ou tard à l'acte chirurgical.

E) *LES ANOMALIES CARDIO-VASCULAIRES*

Ce sont elles et en particulier les accidents thrombo-emboliques, qui conditionnent le pronostic vital de la maladie.

1) *Les accidents thrombo-emboliques.*

Ils sont très caractéristiques de l'homocystinurie par leur fréquence, leur apparition, leur topographie et enfin par leur étiologie.

a) *fréquence :*

Elle est élevée, de l'ordre de 50 % pour SPAETH et BARBER (172), de 30 % dans une série de publications avec 15 % de décès.

b) *âge d'apparition :*

Il est impossible à déterminer. Les accidents thrombo-emboliques surviennent à tout âge, parfois très tôt, à 11 mois pour un malade de DUNN (47), ou très tard, à 45 ans pour un malade de SCHIMKE et al. (158).

c) *topographie :*

Elle est extrêmement variable, et les accidents thrombo-emboliques peuvent siéger sur tout le système circulatoire, aussi bien artériel que veineux ou capillaire. Malgré une prédominance pour les vaisseaux de moyen et gros calibre, (aorte, carotide, artère rénale..., veine cave, veine rénale), la thrombose peut se placer sur les petits vaissaux et les capillaires. Cette grande diversité de localisation crée des tableaux cliniques multiples :

— *au niveau du cerveau :*

De nombreux tableaux peuvent se constituer selon l'artère intéressée : hémiplégie, hémiparésie, ictus, aphasie, hypertension intracranienne, mort subite par thrombose carotidienne bilatérale survenue chez un malade de SCHIMKE et al. (158). Les thromboses carotidiennes ont été signalées aussi par DUNN et al. (47), WHITE et al. (188), GIRARD et al. (81). Une malade de HOPKINS et al. (93), âgée de 17 mois, présentant un retard mental, a été hospitalisée à la suite de vomissements, de convulsions du côté droit et d'une hémiplégie du côté gauche; l'artériographie de la carotide droite n'a pas donné de diagnostic et la malade est décédée quelques jours plus tard; l'autopsie a révélé une thrombose organisée des sinus duraux, ainsi qu'un infarctus ancien du thalamus et une importante thrombose calcifiée de l'artère pulmonaire. Cet auteur pense que l'angiographie est contre-indiquée dans l'homocystinurie, et qu'un dépistage systématique de l'homocystine dans les urines devrait être pratiqué avant cet examen.

— *au niveau du poumon :*

Les embolies pulmonaires sont très fréquentes soit par atteinte primitive du système pulmonaire artériel, soit secondaire par thrombo-embolie à partir des gros troncs veineux (veine cave inférieure, veines iliaques, veines fémorales).

Ces embolies sont responsables des morts subites parfois observées chez les homocystinuriques, ou chez les collatéraux de ces malades, dont on n'a jamais fait de diagnostic précis.

— *au niveau du rein :*

Les thromboses de l'artère rénale sont responsables des infarctus rénaux et des atrophies rénales unilatérales; ces accidents peuvent également entraîner une hypertension artérielle, qui pour certains auteurs est assez fréquentes.

L'hypertension artérielle est permanente mais modérée, n'entraînant pas d'accidents évolutifs aigus (VERGER et al. (185). JOHNSTON (100) a signalé le cas d'un de ses malades opérés, qui a présenté un épisode hypertensif aigu avec hyperazotémie et un syndrome hémorragique; un tel accident a été également rapporté par DAYRAS et al. (44) chez un malade en période post-opératoire.

BADETTI et al. (5) a observé un épisode hypertensif aigu chez un malade de 12 ans, en dehors de toute intervention chirurgicale.

Des thromboses des veines rénales ont été relevées par CAREY et al. (26).

— *au niveau de l'intestin :*

Il existe des cas d'homocystinurie avec artérite mésentérique, et ces lésions peuvent entraîner des troubles gastro-entéritiques aigus, notamment chez le nourrisson.

L'infarctus mésentérique semble avoir été la cause de la mort d'un malade de FEUVRIER et al. (51).

Au niveau du système porte, la thrombose provoque un syndrome d'hypertension portale avec circulation collatérale abdominale. (SCHIMKE et al. (158) - CAREY et al. (26).

— *au niveau du cœur :*

La thrombose des artères coronaires se retrouve dans la littérature, avec ses différentes traductions cliniques : crises angineuses et infarctus du myocarde. C'est ainsi qu'un malade de SCHIMKE et al. (158) est décédé d'un infarctus du myocarde à l'âge de 20 ans. VERGER et al. (185) ont observé chez un malade homocystinurique âgé de 16 ans, une ischémie sus-épicardique à l'électrocardiogramme, avec par ailleurs des épisodes d'hémisparésie transitoire.

— *au niveau des membres :*

C'est surtout l'artérite des membres inférieurs qui semble la plus fréquente. VERGER et al. (185) la retrouvent chez leurs 2 malades : le 1er a montré les premiers signes d'artérite à l'âge de 13 ans par l'apparition de phénomènes douloureux transitoires de l'extrémité des orteils,

puis progressivement s'est installé une impotence fonctionnelle douloureuse du membre inférieur droit, traduisant une oblitération artérielle aigüe; le 2e, sœur du précédent, a présenté à l'âge de 13 ans, une claudication intermittente des membres inférieurs avec un indice oscillométrique nul aux chevilles.

Des thromboses complètes ou partielles de l'aorte abdominale ont été décrites; CAREY et al. (26) ont signalé le cas d'une thrombose de la fourche aortique avec ischémie aigüe des membres inférieurs.

SCHIMKE et al. (158) ont rapporté le cas d'une thrombose de l'artère sous-clavière avec signes d'ischémie et abolition des pouls.

Il faut signaler que la lésion peut entrainer aucune conséquence fonctionnelle et se traduire seulement par un souffle artériel ou par une diminution d'un pouls périphérique.

Enfin, les thrombo-phlébites des membres inférieurs font partie assez souvent du tableau clinique, avec la possibilité d'embolie pulmonaire. (SCHIMKE et al. (158).

— *au niveau des os :*

Une nécrose aseptique de la tête fémorale par thrombose des artères nourricières a été décrite.

Pour GAUDIER et al. (65), les micro-thromboses des artères nourricières pourraient expliquer un certain nombre des déformations squelettiques observées dans l'homocystinurie, notamment la déformation des plateaux vertébraux, des métaphyses, la fragmentation des épiphyses, ainsi que certains aspects d'infarctus osseux.

— *au niveau de l'œil :*

Une occlusion bilatérale de l'artère centrale de la rétine a été décrite chez un malade homocystinurique par WILSON et RUIZ (190); il s'agit d'un jeune noir de 6 ans, hospitalisé pour une douleur aigüe de l'œil gauche et perte de la vision de cet œil; un mois après, le malade a perdu la vision de l'œil droit dans des circonstances analogues, avec hypertonie oculaire; l'examen oculaire a montré des cristallins clairs et sphériques, une fermeture des angles irido-cornéens, une atrophie de l'iris gauche au niveau de la zone marginale de la pupille et enfin il y avait une occlusion des artères centrales de la rétine ainsi que des thromboses de nombreuses veines.

Ces auteurs pensent que de tels accidents pourraient expliquer l'atrophie optique et celle des vaisseaux de la sclérotique.

LIEBERMAN et al. (115) avaient rapporté un cas analogue, provoqué lui aussi par une occlusion ancienne de l'artère centrale de la rétine.

MUKUNO et al. (134) ont observé une modification de la sclérotique due probablement à l'occlusion d'une branche de l'artère centrale de la rétine.

Toutes ces atteintes vasculaires peuvent se retrouver isolées, ou bien très souvent associées entre elles comme le montrent de nombreux rapports d'autopsie :

— thromboses mixtes artério-veineuses avec occlusion de l'arbre fémoro-ilio-cave chez un malade de Mc KUSICK (121).

— thromboses de la veine porte, de l'aorte et de l'artère iliaque gauche chez un malade de SCHIMKE et al. (158).

— thromboses bilatérales des veines rénales, thromboses multiples des branches de l'artère pulmonaire et nombreux foyers d'infarcissement au niveau des reins chez un malade de DUNN et al. (47).

Il faut enfin remarquer la fréquence élevée des accidents thrombo-emboliques dans la période post-opératoire et l'incidence de l'anesthésie générale dans la génèse de tels accidents. (CROOKE et al. (40).

d) *étiologie :*

Bien que mal précisée, il semble bien que l'étiologie de ces accidents thrombo-emboliques dépende de 2 facteurs relatifs à l'hémodynamique :

— d'une part une altération de la paroi des vaisseaux.

— d'autre part une anomalie de l'adhésivité et de l'agrégabilité plaquettaire.

2) *Les anomalies cardiaques.*

En dehors des manifestations cardiaques dues à l'atteinte des coronaires, un certain nombre d'anomalies cardiaques se rencontrent chez quelques malades homocystinuriques.

Une cardiomégalie est notée chez un malade de CARSON et al. (31).

L'auscultation peut montrer un souffle systolique d'insuffisance aortique. (DUNN et al. (47) - SCHIMKE et al. (158), ou un souffle systolique au foyer plumonaire, traduisant l'existence d'une valvulopathie.

Des troubles du rythme ont pu être mis en évidence par ECG, avec, en particulier une fibrillation auriculaire. (SCHIMKE et al. (158).

Enfin, on retrouve dans la littérature, 3 cas de fibro-élastose endocardique.

L'examen clinique peut enfin mettre en évidence l'existence d'une hépatomégalie traduisant la présence d'une stéatose hépatique assez fréquente et rencontrée dans 12 % des cas.

FORMES ATYPIQUES

Il est difficile de parler de formes atypiques de la maladie étant donné qu'elle peut engendrer une multitude de signes différents, associés ou isolés, à tel point que l'on est tenté de dire que tout peut se voir dans l'homocystinurie.

Nous regrouperons dans ce paragraphe, les formes à symptomatologie inhabituelle et les formes associées à d'autres manifestations pathologiques.

1) *Formes inhabituelles.*

a) *formes psychiatriques :*

Plusieurs auteurs ont signalé la présence de troubles psychiatriques chez certains de leurs malades. Ces troubes qui peuvent accompagner le retard mental, sont fréquemment mineurs à type de troubles caractériels ou névrotiques, mais peuvent être plus graves à type de psychoses et principalement de schizophrénie.

CLINE et al. (37), parmi 4 de leurs malades adultes atteints de luxation des cristallins ont trouvé par le test de Wechsler une intelligence normale chez 3 d'entre eux; parmi ces 3 malades, le 1er présente un état dépressif avec déviation sexuelle et psychasthénie, le 2^{e} présente un état hystérique et enfin le 3^{e} est psychasthénique. KAESER et al. (101), rapportent le cas d'un de leurs malades, dont l'évolution des troubles psychiatriques s'est faite progressivement vers une schizophrénie. Ces auteurs remarquent qu'un nombre surprenant de schizophrènes se trouvent pami les retardés mentaux.

Les cas publiés sont malgré tout assez rares : PERRY et al. (142); un cas - TURNER B. (179), un cas; PRICE et al. (147), un cas; SPIRO et al. (174), un cas; RAHMAN M. (149), un cas.

BARTOLOZZI et RODRIGUEZ (7), ont rapporté le cas d'une de leurs malades âgée de 30 ans, présentant un retard mental important et des troubles psychiatriques qui ont évolué depuis l'enfance vers une oligophrénie profonde; ces auteurs ont remarqué d'autre part, une évolution des tracés électroencéphalographiques qui s'est faite parallèlement à celle des troubles psychiatriques.

Il apparaît ainsi qu'une recherche de l'homocystinurie parmi les malades adultes des hôpitaux psychiatriques serait intéressante et permettrait peut-être, de trouver de nouvelles associations chez ces malades.

b) *autres formes :*

La malade de BARTOLOZZI et RODRIGUEZ (7) présentait en outre une lipomatose généralisée avec une prédominance des lipomes au

niveau de la paroi abdominale et des extrémités; cette malade avait enfin une selle turcique agrandie et une élimination anormale des 17 céto-stéroïdes et des 17 hydroxy-corticostéroïdes, posant le problème d'une pathologie hypophysaire isolée ou d'une éventuelle relation avec l'homocystinurie.

CUSWORTH et DENT (41) ont noté un aspect de gigantisme acromégalique chez un malade homocystinurique.

Il faut remarquer que certaines formes peuvent apparaître inhabituelle par leur mode de début, l'évolution de la maladie faisant apparaître plus tard les signes classiques, oculaires et nerveux notamment; c'est donc de la précocité du diagnostic et peut-être du traitement, que dépendent ces formes. C'est ainsi que pour un malade de SALADO et VALLS (156), la maladie a commencé par des troubles du comportement avant qu'apparaissent les signes morphologiques et oculaires. Il en a été de même pour un malade de BADETTI et al. (5) qui à l'âge de 3 ans a présenté une fracture du fémur, puis des épisodes diarrhéiques et bronchitiques à répétition, et à l'âge de 6 ans une amyotrophie des membres se traduisant par des troubles de la marche.

C'est un état de mal asthmatique qui a été à l'origine de l'hospitalisation d'une malade de BONAMOUR et POMMIER (11) et qui a permis la découverte des signes oculaires de l'homocystinurie.

2) *Formes associées :*

On retrouve dans la littérature un certain nombre de cas d'homocystinurie associés à un ou plusieurs autres désordres pathologiques, certains posant le problème de l'association fortuite.

a) *homocystinurie et dégénérescence spongieuse du système nerveux central* chez un malade de CHOU et WAISMAN (36).

Il s'agit d'un enfant de un an, ayant présenté un syndrome neurologique avec des troubles psychomoteurs graves, hypertonie diffuse, rigidité spastique et signes pyramidaux bilatéraux. L'étude anatomopathologique a montré des signes typiques de dégénérescence spongieuse du névraxe (lésions de la substance blanche hémisphérique, prédominantes à la jonction substance blanche-cortex, lésions du tronc cérébral, du cervelet, de la mœlle et associées à une gliose astrocytaire des couches profondes du cortex) et des signes inhabituels tels qu'une micropolygyrie et une hypoplasie du corps calleux.

Ainsi le rôle éventuel de l'homocystinurie dans la génèse de telles lésions est à envisager, étant donné que les examens histo-chimiques ont mis en évidence un déficit en acides aminés soufrés au niveau de la substance blanche et dans les zones de forte spongiose.

Le reste de l'examen anatomopathologique a montré les altérations classiques de l'homocystinurie.

b) *homocystinurie et albinisme :*

L'albinisme, qui est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive et caractérisée par un défaut d'activité de la tyrosinase bloquant la réaction tyrosine-dopa, se retrouve chez 7 malades homocystinuriques dans la série de PRESLEY et al. (146).

c) *homocystinurie et alcaptonurie :*

L'alcaptonurie (ochronose) est une affection héréditaire autosomique et récessive caractérisée par l'absence d'activité de l'acide homogentisique oxydase qui permet normalement, la transformation de l'acide homogentisique en acide maloyl-acéto-acétique.

Cette association se retrouve chez un malade de QUERE et al. (148), présentant une arriération mentale, des anomalies morphologiques et une luxation bilatérale des cristallins. Ce malade fait partie d'une fratrie tarée à 100 % (2 sœurs alcaptonuriques, une sœur homocystinurique) fratrie qui est le fruit d'un inceste entre le père et la fille.

d) *homocystinurie, anémie pernicieuse d'Addison et délétion partielle d'un chronosome du groupe G.*

Ces trois rares anomalies furent décrites par SHIPMAN et al. (167) chez un garçon de 15 ans, hospitalisé pour une anémie. Cet auteur pense qu'il y a une relation génétique entre ces trois anomalies, située au niveau d'un chronosome du groupe G.

e) *homocystinurie et monilethrix familial* décrits par MOZZICONACCI et al. (130).

f) *homocystinurie et amino-acidurie* rencontrées dans une même famille, association rapportée par KELLY et al. (105).

g) *homocystinurie et neuroblastome type pepper* rapporté par MONCH et al. (127).

h) *homocystinurie et entéropathie au gluten,* cas rencontré par CAREY et al. (26).

MANIFESTATIONS RADIOLOGIQUES

L'examen radiologique révèle d'autres anomalies osseuses que celles trouvées à l'examen clinique, formant un ensemble caractéristique de l'homocystinurie.

La date d'apparition de ces signes se situe pendant la période de croissance.

1) *Les modifications générales du squelette :*

Elles sont représentées par l'ostéoporose qui se retrouve fréquemment dans les cas étudiés. Pour les malades de MORELLS et al. (128) et de GAUDIER et al. (65) l'ostéoporose se rencontre dans 75 % des cas.

La déminéralisation est modérée et prédomine sur le squelette axial. Certains auteurs ont signalé la présence de fractures pathologiques, notamment CARSON et al. (31), MOREELS et al. (128) et CAREY et al. (26).

2) *L'âge osseux :*

Il est très variable, et souvent normal, parfois avancé ou retardé. Pour les malades de MOREELS et al. (128), l'âge osseux est normal dans 10 cas sur 15, avancé dans 4 cas et retardé dans un cas seulement. GAUDIER et al. (65) sur 6 malades trouvent 2 âges osseux normaux, 3 retardés et un avancé.

Le retard d'apparition du point d'ossification du semi-lunaire, signalé par différents auteurs (MOREELS et al. (128) - GAUDIER et al. (65) - TANCREDI (177), semble au contraire spécifique de l'homocystinurie.

3) *Anomalies des os longs et courts :*

Les régions épiphyso-métaphysaires sont les plus modifiées et représentent les lésions essentielles de l'homocystinurie. (GAUDIER et al. (65).

— les épiphyses :

elles sont élargies, fragmentées puis ultérieurement aplaties, parfois irrégulières et hérissées de spicules. Ces anomalies se retrouvent au niveau du fémur, du tibia, du péroné et des os du tarse (pieds creux). GAUDIER et al. (65) ont observé ces signes au niveau des métatarsiens et des phalanges.

— les physes :

MOREELS et al. (128) ont décrit des formations calciques au niveau des régions radio-cubitales inférieures, d'aspect linéaire ou ponctué.

— les métaphyses :

Elles sont élargies et ont un aspect évasé en cupule, aspect retrouvé dans de nombreuses affections métaboliques ou carentielles.

MORELLS et al. (128) et GAUDIER et al. (65) signalent d'autre part dans leurs observations, un enfoncement métaphysaire, l'existence d'humérus varus et la présence d'exostoses supracondyliennes.

— les diaphyses :

la dolichosténomélie se traduit radiologiquement par un allongement et un amincissement des os.

L'index métacarpien recherché par certains auteurs (Mc CARTHY et al. (116) - MOREELS et al. (128) - BRENTON et al. (20) apparaît augmenté dans 50 % des cas.

4) *Anomalies du rachis :*

C'est la partie du squelette la plus touchée par l'ostéoporose. On retrouve les déformations décelées par l'examen clinique : cyphose, scoliose ou cypho-scoliose.

Au niveau des corps vertébraux, plusieurs déformations ont été rencontrées : aspect cunéiforme avec écrasement du bord antérieur, aspect biconcave (MOREELS et al. (128) - Mc CARTHY et al. (116), platyspondilie généralisée (BRENTON et al. (20) - DUNN et al. (47) - Mc CARTHY et al. (116) - GAUDIER et al. (65).

5) *Anomalies du crâne :*

Il n'y a aucune spécificité des signes. Une microcéphalie légère est signalée par MOREELS et al. (128), avec voûte épaisse et hyperostose frontale interne.

BARTOLOZZI et RODRIGUEZ ont remarqué des anomalies de la selle turcique chez une malade homocystinurique, avec un élargissement de la base sans destruction des apophyses clinoïdes. Cependant ces auteurs n'ont pas trouvé chez cette malade des signes d'adénome éosiniphile ou des manifestations cliniques de l'acromégalie.

6) *Anomalies du thorax :*

On retrouve les déformations décelées par l'examen clinique, c'est-à-dire un thorax excavé ou en carène et parfois une dépression du sternum.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'étude des lésions histopathologiques rencontrées dans l'homocystinurie a été effectuée par de nombreux auteurs, mais le mécanisme étiopathogénique de ces lésions ne fait pas l'unanimité des opinions ou des théories.

1) *Les lésions oculaires :*

Elles sont les plus étudiées parmi les lésions engendrées par l'homocystinurie. On retrouve de nombreux examens dans la littérature, effectués notamment par HENKIND et ASHTON (89), RAMSEY et al. (150), WHITE et al. (188), THOMAS et al. (178), SINGER (168).

— *au niveau du cristallin :*

On rencontre au point de vue macroscopique les mêmes lésions que celles découvertes à l'examen ophtalmologique : subluxation, luxation, microphakie, sphérophakie; la cataracte observée parfois semble secondaire aux déplacements des cristallins, ou bien acquise et résultant d'une perturbation des acides aminés de l'humeur aqueuse (MARTENET et al. (123).

L'examen peut montrer aussi des lésions non spécifiques comme l'iritis, des synéchies périphériques, un œdème cornéen, lésions qui résultent de la mobilité des cristallins.

En dehors des anomalies macroscopiques, le cristallin ne présente aucune structure anormale.

— *au niveau de la zonule et du corps ciliaire :*

C'est là que se trouvent les lésions principales qui sont pour certains auteurs, pathognomoniques de l'homocystinurie. (HENKIND et ASHTON (89) - RAMSEY et al. (150). Les fibres zonulaires sont anormales et

apparaissent, au niveau de certains fragments, raccourcies, désorientées et diminuées en nombre, prenant un aspect granulaire.

La membrane basale de l'épithélium ciliaire est très épaissie et PAS +. Pour RAMSEY et al. (150) cette couche est composée de courts filaments d'origine zonulaire. Ces auteurs ont remarqué en étudiant les lésions oculaires de 4 malades, que le degré des anomalies zonulaires est en relation avec l'âge du malade, les lésions étant plus avancées et plus nombreuses chez les sujets plus âgés. Les corps ciliaires ont une configuration fusiforme; cet aspect résulte de l'atrophie et de la transformation fibreuse des fibres musculaires du muscle ciliaire. (WHITE et al. (188) - RAMSEY et al. (150).

— *Il existe parfois une dégénérescence kystique de la rétine périphérique* (HENKIND et ASHTON (89).

RAMSEY et al. (150) remarquent que les couches de la rétine dégénérées sont directement adhérentes, en certains endroits, à l'épithélium pigmentaire, et en d'autres plages, ces couches sont séparées par des macrophages remplis de pigments.

La dégénérescence de l'épithélium ciliaire non pigmenté et de la rétine périphérique semble augmenter avec l'âge du malade.

— enfin, HENKIND et ASHTON (89) et THOMAS et al. (178) ont rencontré plusieurs cas d'atrophie optique.

Pour de nombreux auteurs (HENKIND et ASHTON (89), RAMSEY et al. (150), la lésion primitive responsable de l'atteinte zonulaire siègerait au niveau de l'épithélium ciliaire non pigmenté.

RAMSEY et al. (150) ont pensé que les filaments zonulaires sont formés normalement et qu'ils subissent plus tard une dégénérescence progressive en courts fragments désorientés par suite d'une altération du milieu, secondaire à un trouble métabolique de l'épithélium ciliaire. Il est possible aussi que cette zonule déficiente soit produite à la naissance et résultant de la formation de filaments zonulaires anormaux, toujours à la suite d'une altération métabolique du milieu.

L'altération de l'épithélium ciliaire pourrait entraîner des modifications de l'humeur aqueuse (MARTENET et al. (123) qui assure la nutrition du cristallin, et expliquer ainsi la cataracte.

SPAETH et BARBER (172) ont constaté que la zonule contenait une grande quantité de cystine et ont attribué les anomalies zonulaires au déficit en cystine, déficit qui apparaît dès la naissance dans l'homocystiurie. Ces auteurs pensent en outre que la dégénérescence kystique de la rétine périphérique a la même origine que l'atteinte zonulaire. Toujours

d'après ces auteurs, l'atrophie optique serait due à un déficit en cystathionine, qui se trouve normalement à concentration élevée dans le cerveau.

Pour RAMSEY et al. (150) la dégénérescence de la rétine périphérique est reliée aux autres lésions de la zonule et de l'épithélium ciliaire par le même processus pathogénique qui semble évoluer dans le sens antéro-postérieur.

Les autres lésions constatées sont la conséquence du déplacement des cristallins (iritis, glaucome...).

2) *Les lésions vasculaires et cardiaques :*

Elles sont incontestablement responsables des accidents thrombo-emboliques. Les examens histopathologiques pratiqués portent principalement sur l'étude des lésions des gros vaisseaux artériels. L'examen de l'endartère montre des zones irrégulières à des niveaux étagés, correspondant à un épaississement fibreux de l'intima.

Au niveau de la média, le microscope optique montre un éclatement des fibres élastiques. (SCHIMKE et al. (158).

L'étude au microscope électronique d'une portion de l'aorte, met en évidence une fragmentation des fibres élastiques qui, par endroits, disparaissent complètement et sont remplacées par des fibres de collagène peu serrées. Les cellules des muscles lisses de la média sont atrophiées et de forme irrégulière, certaines étant très riches en glycogène. L'espace intercellulaire est élargi par la fragmentation des fibres élastiques et l'atrophie des cellules du muscle lisse; cet espace est rempli par des fibres de collagène et par une substance amorphe. (TAKEBAYASHI et al. (175) - GIBSON et al. (78).

L'étude au microscope électronique des petites artères et artérioles du rein montre les mêmes anomalies. (TAKEBAYASHI et al. (175).

Ces altérations semblent résulter d'une perturbation du métabolisme des cellules du muscle lisse. Pour TAKEBAYASHI et al. (175) la fragmentation des fibres élastiques résulte d'une synthèse réduite d'élastine au niveau des cellules du muscle lisse, cellules qui sont en grande partie dégénérées. En effet, on pense aujourd'hui que les fibres élastiques, les fibres de collagène et la substance fondamentale peuvent être formées dans la média des artères par les cellules du muscle lisse (WISSLER (191).

L'activité de la cystathionine synthétase est très réduite au niveau des fibroblastes dans le cas de l'homocystinurie (UHLENDORF et MUDD (180), et les fibroblastes et les cellules de muscle lisse auraient des fonctions semblables lors de la formation de substance fondamentale. (TAKEBAYASHI et al. (175).

Les artères et les veines sont fréquemment le siège de thromboses secondaires aux lésions de la paroi des vaisseaux.

Au niveau du cœur, certains auteurs (GIBSON et al. (78) - CARSON (29), ont remarqué chez quelques malades, une fibrose endocardique modérée.

3) *Les lésions cérébrales :*

La constatation de foyer de nécrose cérébrale et de lésions cicatricielles est assez fréquentes; ces anomalies sont dues à des accidents vasculaires cérébraux anciens ou récents. (SCHIMKE et al. (158). En dehors des lésions secondaires aux accidents thrombo-emboliques, l'examen ne montre aucune autre anomalie notable. On peut cependant signaler l'observation de CHOU et WAISMAN (36) d'un cas d'homocystinurie avec dégénérescence spongieuse du système nerveux central. (nous en avons déjà parlé plus haut).

4) *Les lésions hépatiques :*

Elles sont très fréquentes, infra-cliniques ou révélées par l'hépatomégalie.

Certains auteurs (CAREY et al. (26) - CARSON et al. (31) - SCHIMKE et al. (158) ont noté une surcharge graisseuse à prédominance centro-lobulaire, stéatose sans lésion de cirrhose.

GAULL et SCHAFFNER (75), en étudiant au microscope électronique les lésions des hépatocytes des malades homocystinuriques, ont remarqué une structure mitochondriale anormale, une hypertrophie du réticulum endoplasmique lisse et la présence de nombreux lysosomes péricanaliculaires. En effet certaines mitochondries de volume normal, apparaissent de forme irrégulière avec rupture par endroits de la membrane externe; ces mitochondries émettent des prolongements digitiformes parfois très longs. Les granules denses mitochondriaux sont volumineux, ceci étant attribué à une augmentation de la quantité de calcium au niveau de ces organites. Le réticulum endoplasmique est hypertrophié et se présente sous forme de petites vésicules.

Enfin, il y a une augmentation du nombre de lysosomes, surtout à proximité des canalicules biliaires.

Ces anomalies structurales ne sont pas spécifiques (GAULL et SCHAFFNER (75), mais se retrouvent chez les 4 malades étudiés. La rupture de la membrane externe de la mitochondrie se rencontre chez l'homme dans la cirrhose alcoolique ou après administration de toxiques, mais il s'agit d'une mitochondrie augmentée de volume, (mégamitochondrie); cet aspect n'est pas noté chez les malades étudiés.

Les prolongements émis par ces mitochondries se rapprochent d'un aspect retrouvé dans les mucopolysaccharidoses.

L'hypertrophie du réticulum endoplasmique lisse traduit habituellement une adaptation induite par des toxines exogènes ou des drogues, et dans l'homocystinurie on ne retrouve pas de facteur connu, endogène ou toxique. GAULL et SCHAFFNER (75) ont supposé que la méthionine pourrait jouer ce rôle car elle se trouve accumulée dans les cellules des malades homocystinuriques.

Deux des quatre malades étudiés par ces auteurs ont reçu des doses massives de pyridoxine et ont répondu favorablement à ce traitement par la disparition de l'hyperméthioninémie et de l'homocystinémie, mais il n'y a eu aucun changement dans les anomalies ultra-structurales de ces malades. Ces auteurs en ont conclu que l'accumulation des métabolites en amont du bloc enzymatique n'est pas responsable des modifications ultrastructurales du foie, et ont suggéré que le métabolisme anormal des métabolites situés en aval du bloc enzymatique (cystéine en particulier) pourrait être la cause de telles anomalies et mériterait une étude plus complète.

Il ressort également de cette constatation que le retour à la normale des métabolites accumulés dans le sang des malades homocystinuriques n'est qu'un signe incomplet d'une réponse thérapeutique efficace.

5) *Les lésions des phanères :*

Elles intéressent les cheveux qui ont une croissance anormale. GAUDIER et al. (68) ont constaté un dédoublement au niveau du bulbe qui se poursuit sur toute la longueur du cheveu chez un jeune malade blond. En général, il n'y a aucune anomalie microscropique. (CARSON et al. (31). La mélanotrichie observée au cours du traitement par la pyridoxine prouve que les pigments mélaniques sont en nombre normal.

6) *Les lésions osseuses et musculaires :*

Au niveau de l'os, c'est l'ostéoporose qui est la lésion principale. GAUDIER et al. (65) pensent que l'ostéoporose ainsi que les spicules métaphysaires sont dues au désordre métabolique et à la carence en acides aminés résultant du blocage enzymatique de l'homocystinurie. Ces auteurs remarquent que le facteur vasculaire est certainement à l'origine des déformations des plateaux vertébraux, des métaphyses et de certains aspects d'infarctus osseux, notamment sur les plateaux osseux qui présentent de petites dépressions médianes soulignées par une cupule d'ostéosclérose. Enfin, la formation des épihpyses en cône serait due à des microthromboses de l'artère nourricière diaphysaire qui empêcheraient la croissance normale de la plaque métaphysaire.

Depuis la découverte d'anomalies électromyographiques par HURWITZ et al. (96), les lésions du muscle squelettique entrent dans le cadre de l'homocystinurie. Ces lésions sont peu étudiées et on ne retrouve dans la littérature que quelques examens histopathologiques, le plus souvent considérés comme normaux, si ce n'est une anomalie des vaisseaux musculaires qui sont retrécis et fibreux mais non thrombosés.

Pour certains auteurs, il s'agirait d'une myopathie primitive non inflammatoire.

MANIFESTATIONS BIOLOGIQUES

A) *METHODOLOGIE*

1) *Identification et dosage de l'homocystine.*

a) *la réaction de BRAND.*

C'est une réaction colorée qui permet de déceler la présence de radicaux SH dans les urines, mais ne permet pas de faire la distinction entre l'homocystine et la cystine.

La technique est simple : on ajoute à 1 ml d'urine, 0,4 ml d'une solution de cyanure de sodium (5 g CNNa — 100 ml H20); après agitation et repos de quelques minutes, l'addition d'une goutte de nitrate de potassium à 5 % fait apparaître une coloration rouge betterave, si la réaction est positive.

Cette réaction est positive dans les cas d'homocystinurie et de cystinurie, mais elle peut être négative même dans l'homocystinurie si le régime est pauvre en protéines.

Cet examen a pu être simplifié et réduit au dépôt d'une goutte d'urine sur une poudre réactive.

b) *la réaction de BARBER.*

C'est une réaction colorée spécifique de l'homocystine. Elle s'effectue à l'aide de 4 réactifs:

— Na C1.
— Solution de AgNO3 à 1 % dans NH4 OH à 3 % (volume à volume).
— Solution *fraîche* de nitroprussiate de sodium à 1 %.

— Solution de cyanure de sodium à 0,7 %.

Mode opératoire :

— saturer l'urine par Na Cl.

— ajouter à 5 ml d'urine saturée 0,5 ml de $AgNO_3$, remuer et attendre une minute.

— puis 0,8 ml de nitroprussiate + 0,5 ml de CN Na donnent une coloration rouge immédiate si la réaction est positive. (faire un témoin sans $AgNO_3$ et avec l'eau).

c) *chromatographie* : unidimesionnelle sur papier, bidimensionnelle sur papier.

Cette méthode donne un spot de l'homocystine qui se confond avec celui de la cystine.

d) *Test spécifique sur papier filtre.*

Cette réaction colorée a été mise au point par SABATER et MAYA (155). L'urine est recueilie sur un papier type chromatographique qui est séché et envoyé au laboratoire.

La réaction s'effectue sur des petits disques découpés dans le papier et à l'aide de trois réactifs :

— nitrate d'argent à 1 % dans une solution d'ammoniaque à 3 % conservé dans un récipient opaque.

— nitroprussiate de sodium à 1 % dans de l'eau distillée conservé à 4°C.

— cyanure de sodium à 0,7 % dans de l'eau distillée.

L'échantillon (disque de 6 mm de diamètre) est imprégné successivement des trois réactifs dans trois coupelles de porcelaine différentes, avec un intervalle de repos entre chaque opération de 2 minutes environ. Le disque doit être imprégné dans sa totalité mais sans excès.

Dans le cas où il y a dans l'urine des taux détectables d'homocystine, une couleur rose pourpre apparaît.

Il est recommandé de comparer avec des échantillons tests imprégnés de solutions croissantes d'homocystine : 20, 40, 60 mg/100 ml.

Cette technique est spécifique pour l'homocystinurie et ne donne aucun résultat positif dans le cas de cystinurie, même avec des concentrations élevées.

La sensibilité de la méthode est bonne et a permis de déceler chez des malades des taux d'homocystine de l'ordre de 6 mg/100 ml. La sensibilité est cependant plus faible qu'avec des tests utilisant de l'urine liquide, mais présente l'avantage de la facilité des prélèvements.

La réaction est spécifique, et ainsi, peut réduire le nombre des sujets suspect d'homocystinurie de la réaction de BRAND. En effet, il existe

un pourcentage important de nouveau-nés éliminant des quantités de cystine détectables par le test standard, ceci semble-t-il, à cause d'une immaturité du système de réabsorption de leurs tubules rénaux.

e) *Electrophorèse des urines :*

— il faut effectuer d'abord une séparation par électrophorèse à pH 2 (50 volts par cm), qui permet l'identification de la tache contenant la cystine, l'homocystine et la méthionine.

— le papier est placé 12 heures en atmosphère riche en vapeur d'acide performique (acide formique : 19 ml, peroxyde d'hydrogène : 1 ml).

— une nouvelle électrophorèse donne une deuxième dimension.

— enfin, il faut effectuer une révélation à la ninhydrine.

Cette méthode permet une bonne séparation de tous les métabolites qu'il est intéressant d'isoler dans le cadre d'une étude d'une homocystinurie.

f) *Chromatographie sur colonne échangeuse d'ions :*

Cette méthode permet un dosage quantitatif des acides aminés contenus dans l'urine, et en particulier l'homocystine et la méthionine.

2) *Dosage des acides aminés sanguins.*

La chromatographie sur colonne échangeuse d'ions permet d'effectuer le dosage quantitatif des acides aminés sanguins.

B) *RESULTATS*

1) *Les signes biologiques majeurs :*

— dans le sang :

— la méthionine :

La méthionine qui est normalement à un taux inférieur à 2 mg/100 ml, peut s'élever modérément jusqu'à 5 ou 6 mg/100 ml. L'élévation de la méthionine plasmatique est inconstante dans l'homocystinurie.

— l'homocystine :

Chez le sujet normal l'homocystine ne se trouve pas dans le plasma. Dans l'homocystinurie elle apparaît à des taux assez bas, de l'ordre de 1 à 3 mg/100 ml, du fait de la clearance rénale élevée de l'homocystine.

— la cystéine :

Son taux plasmatique est abaissé.

— *dans les urines :*

— *l'homocystine :*

Chez le sujet normal il n'y a pas d'homocystine dans les urines. Chez l'homocystinurique le taux d'homocystine varie de 3 à 300 mg/24 H, selon les malades, leur alimentation et le traitement entrepris. Il apparaît que l'intensité des signes cliniques n'est pas en relation avec l'importance de l'homocystinurie.

— *la méthionine :*

Le taux normal de la méthionine urinaire varie de 3 à 14 mg/24 H. Dans l'homocystinurie, il peut atteindre 40 mg/24 H.

— *la cystine et la cystathionine* ont une excrétion urinaire abaissée.

2) *Les signes biologiques mineurs.*

a) *Les ions sulfates :*

Leur excrétion urinaire est très diminuée mais n'est pas nulle, ce qui témoigne d'une activité enzymatique résiduelle, ou de l'existence d'une autre voie métabolique différente de la voie normale.

b) *présence de composés soufrés urinaires anormaux.*

— l'homolanthionine (PERRY et al. (141), (GAULL et al. (74).

— 5 amino - 4 imidazole-carboxamide 5' S-homocystéinyl-riboside ou AICHR, découvert par PERRY et al. (137). Ce composé est en rapport avec le métabolisme de la méthionine mais aussi avec celui des purines.

— S-adénosyl-méthionine (APPLEGARTH et al. (4).

c) *test de coloration des cheveux à l'acridine orange :*

Il donne une fluorescence rouge aux ultra-violets dans le cas d'homocystinurie, mais aussi dans l'acidurie argino-succinique.

Chez le sujet normal, la fluorescence est verte aux rayons ultra-violets.

d) *les troubles de la coagulation sanguine :*

Ces anomalies se situent au niveau des plaquettes et n'apparaissent pas très fréquentes, bien que l'étude des plaquettes ne soit pas faite systématiquement dans tous les cas publiés. Les tests de coagulation (temps de saignement, temps de coagulation, thrombo-élastogramme) sont normaux, en dehors de rares exceptions où l'on a pu mettre en évidence un déficit du complexe prothrombique, ou une hyperplaquettose. (GAUDIER et al. (68). Mac DONALD et al. (119) ont découvert une augmentation

de l'adhésivité des plaquettes chez des malades homocystinuriques. En effet, chez certains malades on trouve une altération des fonctions plaquettaires avec une augmentation de l'adhésivité sur billes de verre (test de SALZMAN), ainsi qu'une augmentation de l'agrégabilité à différentes substances (collagène - adrénaline - ADP). Cette hyperagrégabilité persiste malgré un traitement par la persantine et l'aspirine, traitement qui, in vitro, inhibe cette hyperagrégabilité (LECLERCQ (113). BRAY (14) a fait remarquer qu'il peut ne y avoir nécessairement une anomalie primitive des plaquettes, car la viscocité des plaquettes peut être provoquée in vitro par addition de méthionine ou d'homocystine à des plaquettes normales. CUSWORTH et DENT (41) ont remarqué chez des malades ayant des anomalies de l'adhésivité et de l'agrégabilité des plaquettes, une diminution de ces anomalies après traitement par la pyridoxine, traitement qui a fait diminuer les concentrations de méthionine et d'homocystine dans le plasma. Plusieurs constatations analogues font penser qu'il semble y avoir un parallélisme entre la concentration plasmatique d'homocystine et la viscosité des plaquettes.

Ces anomalies plaquettaires sont probablement responsables pour une grande part des accidents thrombo-emboliques. Cependant il faut signaler que des malades ayant de telles anomalies sont indemnes de lésions thrombo-emboliques, du moins cliniquement.

CAREY et al. (25), ont constaté chez un malade homocystinurique une augmentation de la vitesse de sédimentation des érythrocytes en relation avec une hyperfibrinogènie; ceci est à rapprocher de la tendance qu'ont ces malades à faire des thromboses.

Les autres examens de la série hématologiques sont normaux.

3) *Les dosages dans les liquides physiologiques particuliers.*

— *le liquide céphalo-rachidien :*

L'accumulation de l'homocystine et de la méthionine se retrouve au niveau du liquide céphalo-rachidien.

— *l'humeur aqueuse :*

Normalement les acides aminés de l'humeur aqueuse sont en concentrations à peu près égales à celles du sérum. Dans l'homocystinurie, il y a une augmentation de la méthionine et la présence pathologique d'homocystine, ainsi qu'une légère diminution des autres acides aminés, surtout la valine, l'asparagine, la thréonine et la sérine. (MARTENET et al. (123).

4) *L'épreuve de charge en méthionine.*

Elle est utilisée pour le dépistage des sujets hétérozygotes pour la maladie et n'a aucun intérêt chez l'homocystinurique. Nous en parlerons dans l'étude génétique de la maladie.

C) *ETUDE ENZYMOLOGIQUE* . .

La mesure du taux d'activité de la cystathionine synthétase permet d'affirmer l'origine du trouble métabolique.

FINKELSTEIN et al. (54), à partir de biopsies hépatiques, ont mis en évidence des valeurs très basses ou nulles du taux d'activité de la cystathionine synthétase des malades homocystinuriques, valeurs qui sont de l'ordre de 0 à 2 % des valeurs normales de sujets témoins.

L'extrait hépatique est incubé à pH 8,3 et à 37° C avec de la L-homocystine et de la L-sérine marquée au carbone 14, en présence de pyridoxal phosphate, d'EDTA et de L-cystathionine; après réaction, la cystathionine est séparée par chromatographie sur résines échangeuses d'ions et sa radio-activité est alors mesurée

UHLENDORF et MUDD (180) ont pu mettre en évidence la défifience enzymatique sur des cultures de fibroblastes cutanés provenant de 6 malades homocystinuriques. Ces deux auteurs ont également noté une activité élevée de l'enzyme dans des cultures de cellules fœtales présentes dans le liquide amniotique prélevé par voie trans-abdominale entre la 12^{e} et la 20^{e} semaine de la grossesse; cette découverte permettrait d'établir le diagnostic pendant la vie intra-utérine.

FLEISHER et al. (57) ont démontré l'activité de la cystathionine synthétase dans des lignées de cellules lymphoïdes cultivées à long terme, cellules provenant du sang circulant. Ces lymphocytes sont stimulés par la phytohémagglurinine et mis en culture; des contrôles effectués à 6 mois et à 9 mois ont montré une activité enzymatique qui reste stable.

GENETIQUE

Les nombreuses observations faites dans les familles des malades homocystinuriques permettent d'en déduire que l'homocystinurie est une maladie héréditaire à transmission autosomique récéssive qui apparaît chez les homozygotes. En effet, il existe dans la fratrie de malades homocystinuriques des sujets sains, et les parents ne présentent jamais la maladie. Enfin, le mariage d'un malade homocystinurique avec un sujet sain, ne fait pas apparaître la maladie chez les enfants.

Le gène pathologique, pour avoir une expression clinique; doit se trouver en double dose, donc à l'état homozygote.

Ainsi, l'homocystinurie apparaît, soit avec l'union fortuite de 2 porteurs sains hétérozygotes, soit, comme on le retrouve très souvent dans les observations avec des mariages consanguins, créant ainsi des familles d'homocystinuriques.

Le gène pathologique chez le sujet hétérozygote, a une traduction biologique. FINKELSTEIN et al. (54), en étudiant l'activité de la cystathionine synthétase chez les parents de malades homocystinuriques, ont trouvé des valeurs intermédiaires entre celles de sujets normaux et celles de sujets atteints. Cette découverte a permis d'entreprendre la détection des hétérozygotes pour la maladie. Cette recherche peut se faire soit directement par le dosage de l'activité de la cystathionine synthétase, soit indirectement par l'épreuve de charge en méthionine.

— l'évaluation du taux d'activité de la cystathionine synthétase peut s'effectuer, comme nous l'avons vu plus haut, soit sur biopsie hépatique, soit sur culture de fibroblastes cutanés, soit enfin sur culture de lymphocytes stimulés par la phytohémagglutinine.

GOLDSTEIN et al. (82) ont appliqué cette dernière méthode chez 48 sujets témoins, 7 homocystinuriques et 17 hétérozygotes obligatoires. La moyenne des résultats pour les hétérozygotes se situe autour de 20 % de celle des sujets témoins, les valeurs des homocystinuriques étant pratiquement nulles.

Ces auteurs pensent que cette méthode simple pourrait avoir une application pratique pour la détection des hétérozygotes porteur d'un gène anormal pour la cystathionine synthétase, et pourrait s'étendre à la détection des autres maladies héréditaires du métabolisme.

Il faut remarquer que ces résultats sont inférieurs à ceux qui sont donnés par les méthodes utilisant la biopsie hépatique ou la culture de fibroblastes cutanés, où les résultats se situent autour de 40 % des valeurs normales. Cette différence semble venir de la technique elle-même, où l'activité enzymatique est induite par la phytohémagglutinine.

— l'épreuve de charge en méthionine permet de façon moins certaine de détecter les sujets hétérozygotes porteurs du gène anormal. La charge en méthionine peut se faire soit par voie orale, soit par voie intraveineuse, et les résultats sont identiques quelle que soit la voie utilisée.

En principe, après charge orale de 100 à 150 mg/kg de méthionine, les échantillons de plasma prélevés régulièrement sur 48 h, donnent :

— chez le sujet normal, un taux plasmatique de méthionine maximum entre la 2e et la 6e heure, puis un retour à la normale qui s'effectue avant la 24e heure.

— chez l'homocystinurique, un taux plasmatique maximum plus précoce et plus élevé que chez le sujet normal, et un retour au taux de départ plus lent, allant jusqu'à la 72e heure environ.

— chez le sujet hétérozygote porteur du gène pathologique, les résultats sont intermédiaires entre ceux du sujet sain et ceux du sujet homocystinurique. Cependant, ces résultats sont inconstants et ne permettent pas de faire une distinction concluante entre les hétérozygotes porteurs sains et les sujets normaux. (BRENTON et al. (15) - CHASE et al (35).

FOWLER et al. (58), ont effectué une épreuve de charge orale de L-méthionine chez 6 parents de malades homocystinuriques et chez 7 sujets normaux. L'analyse plasmatique des acides aminés a montré des différences significatives de la méthionine 4 heures après la charge entre ces 2 catégories de sujets, mais surtout une différence très importante des taux de « cystéine-homocystéine-disulphide » entre les hétérozygotes et le sujets normaux, 12 heures après la charge. L'homocystine était détectée dans certains échantillons plasmatiques venant de sujets hétérozygotes, après charge en méthionine, mais non chez les sujets sains.

Ces auteurs en concluent que, après une charge de L-méthionine, la concentration plasmatique de « cystéine-homocystéine-disulphide » apparaît être le paramètre biochimique le plus valable pour la distinction entre les sujets hétérozygotes porteurs du gène pathologiques et les sujets normaux.

Le caryotype des malades homocystinuriques est normal.

LE DIAGNOSTIC POSITIF

Le cadre nosologique de l'affection étant bien défini, tant sur le plan biologique que clinique, le diagnostic positif de l'homocystinurie ne pose à l'heure actuelle aucune difficulté. Au stade des lésions cliniques, l'examen du malade permet pratiquement de poser le diagnostic, cependant se sont les examens biologiques qui permettront d'affirmer ce diagnostic, que le malade soit au stade des lésions cliniques ou au stade infra-clinique de la maladie.

1) *Le diagnostic clinique.*

La constatation de troubles isolés ou associés tels que des anomalies morphologiques, une luxation non traumatique des cristallins un retard psycho-moteur ou une arriération mentale chez un enfant, doit permettre d'envisager le diagnostic d'homocystinurie.

2) *Le diagnostic biologique.*

Les examens biologiques, avec en particulier la réaction de BRAND, la réaction de BARBER et la chromatographie sur colonne, permettent de confirmer le diagnostic soupçonné à l'examen clinique.

3) *Le dépistage systématique.*

Devant, d'une part la fréquence relativement élevée de la maladie et d'autre part, devant l'efficacité du traitement entrepris dès la naissance, le dépistage systématique de l'homocystinurie chez le nouveau-né devrait avoir une application pratique, au même titre que le test de GUTHRIE pour l'oligophrénie phénylpyruvique.

Cette pratique pourrait être facilement réalisée étant donné la simplicité des réactions de BRAND et de BARBER, qui permettraient d'isoler

les sujets homocystinuriques et d'effectuer chez eux un contrôle chromatographique des acides aminés soufrés dans le sang et les urines.

Le dépistage systématique de l'homocystinurie chez le nouveau-né pourrait s'effectuer également par la mise en évidence d'une hyperméthioninémie par chromatographie ou par la méthode bactériologique de GUTHRIE.

Il faut signaler aussi, le grand intérêt qu'aurait l'usage d'une telle pratique par l'ophtalmologue ou par le psychiatre.

4) *Le dépistage des sujets hétérozygotes porteurs du gène pathologique de l'homocystinurie.*

Malgré la complexité relative des examens biologiques permettant un tel dépistage, avec notamment la recherche du taux d'activité de la cystathionine synthétase, la détection des hétérozygotes peut présenter un intérêt prophylactique en particulier au sein de familles présentant un ou plusieurs cas d'homocystinurie.

LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

C'est essentiellement le syndrome de MARFAN qui pose le problème du diagnostic différentiel. Très souvent en effet, l'homocystinurie se présente sur le plan clinique comme un syndrome de MARFAN, à tel point que certains auteurs considèrent ces deux maladies comme des variations génétiques d'une seule et même affection. (CERNEA et ZBRANCA (34). Cependant deux critères permettent de distinguer ces deux affections : le retard mental qui est absent dans le syndrome de MARFAN, et la transmission génétique qui se fait sur un mode autosomique dominant dans ce même syndrome.

Dans l'étude radiologique comparative effectuée par BRENTON et al. (20), on remarque l'absence des déformations vertébrales dans le syndrome de MARFAN, une fréquence faible du genu valgum et des pieds creux, alors que dans l'homocystinurie ces anomalies se retrouvent presque dans tous les cas étudiés.

Le syndrome de MARCHESANI se différencie de l'homocystinurie par une morphologie des malades opposée à celle des homocystinuriques et par une transmission génétique autosomique dominante.

Sur le plan biologique, la réaction de BRAND permet de différencier ces deux syndromes de l'homocystinurie. La réaction de BARBER et la chromatographie différencient l'homocystinurie de la cystinurie.

Diagnostic biologique différentiel : problème des autres homocystinuries qui sont exclues de notre étude.

1. — homocystinurie par déficit en 5 N méthyltétrahydrofolate-homocystéine méthyltransférase qui se définit par :

— une diminution de la concentration sanguine en méthionine.

— une augmentation de la cystathionine sérique et urinaire.

— une acidurie méthylmalonique.

2. — homocystinurie par déficit en 5-10 N méthylène tétrahydrofolate réductase, défini sur le plan biologique par une augmentation de lhomocystéine sérique et une diminution de la méthioninémie.

Le tableau ci-après montre les principaux caractères distinctifs entre les syndromes de MARFAN et de MARCHESANI et l'homocystinurie.

CARACTERES DISTINCTIFS ENTRE L'HOMOCYSTINURIE, LE SYNDROME DE MARFAN ET LE SYNDROME DE MARCHESANI

		HOMOCYSTINURIE	MARFAN	MARCHESANI
Morphologie	dolichosténomèlie	+	+ +	
	arachnodactilie	+	+ +	
	brachymorphie			+ +
	déformations thoraciques	+	+	
	cypho-scoliose	+	+	
	genu valgum	+ + +	+	
	pieds creux	+ +		
	coxa vara	+		
	palais ogival	+ +	+	
	laxité ligamentaire		+	
Radiologie	ostéoporose	+ +		
	fractures	+		
	déformations vertébrales	+ +		
Troubles de la marche		+ +		
Retard mental		+		+ +
Troubles oculaires	ectopie des cristallins	+	+	+
	sphérophakie	+		+
	microphakie	+		+
	cataracte congénitale	+		
	kystes rétiniens	+		
Troubles cardio-vasculaires	anévrysme disséquent de l'aorte		+	
	insuffisance aortiue		+	
	thromboses artérielles et veineuses	+ +		
	cardiopathies		+	
Troubles cutanés et musculaires	flush malaire	+		
	livedo réticularis	+		
	tissu sous-cutané rare		+	
	tissu sous-cutané abondant			+
	amyotrophie	+		
Génétique	transmission autosomique récessive	+		
	transmission autosomique dominante		+	+

TRAITEMENT

I. — PRINCIPES GENERAUX

Les tentatives thérapeutiques dans l'homocystinurie par déficit en cystathionine-synthétase, sont essentiellement de deux ordres :

— diététique : le but est de diminuer les taux d'homocystine et de méthionine dans le milieu extra-cellulaire et d'augmenter les taux de cystéine.

— médicamenteux : (surtout acide folique, vitamine B 6), la supplémentation en cofacteur visant surtout à diminuer l'homocystéine en favorisant soit la reméthylation de l'homocystéine en méthionine, soit dans le but d'augmenter l'activité résiduelle de cystathionine synthétase.

— Assez souvent, ces deux méthodes thérapeutiques sont utilisées en association.

II. — TRAITEMENT DIETETIQUE

La pathogénie de l'affection étant mal connue, l'idée générale est de diminuer la toxicité potentielle des produits accumulés en amont du bloc métabolique et de suppléer au déficit des substances situées en aval du bloc.

A) *Régime pauvre en méthionine :*

Si l'on considère, donc, que l'homocystine et les autres composés soufrés anormaux sont toxiques pour l'organisme, il faut tenter d'appliquer le plus précocément possible, un régime pauvre en méthionine. Mais l'apport alimentaire de méthionine ne peut être réduit en deça d'un certain taux, car il s'agit d'un acide aminé indispensable. Cet apport minimum est apprécié généralement comme étant de 10 mg/kg/24 heures.

Tous les auteurs conseillent un régime hypoprotidique (protéines . 1 g/kg/24heures), la teneur en méthionine du régime/24 heures ne varie que très peu en fonction de l'âge et du poids de l'enfant :

— SCHIMKE et Coll. (160) : moins de 800 mg/24 heures (le tiers des besoins normaux).

— HAMBRAEUS et WRANNE (88) : 1000 mg/24 heures.

— PERRY et Coll. (138-142-136) : 10 à 40 mg/kg/24 heures.

— KOMROWER et Coll. (107-111) : 10 à 40 mg/kg/24 heures.

— CHASE et GOODMAN (35) : 15 à 20 mg/kg/24 heures.

Cette dose de méthionine/24 heures varie bien sûr en fonction de l'importance du taux de méthionine et est adaptée en fonction de la tolérance propre de l'enfant et de sa réponse à ce régime restritif.

— *Modalités pratiques d'un régime pauvre en méthionine.*

Le simple remplacement du lait de vache (méthionine : 50 à 140 mg/100 ml) par du lait de femme (6 à 36 mg/100 ml) diminue à lui seul considérablement l'apport de méthionine. Chez l'enfant au sein, le diagnostic d'homocystinurie risque donc d'être méconnu, mais, en même temps, une certaine prévention est déjà assurée naturellement : COLLOMBEL et COTTE (39).

Le régime pauvre en méthionine peut être réalisé en utilisant comme source d'azote :

— soit des protéines pauvres en acides aminés soufrés, telles que celles rencontrées dans la farine de lentilles (régime des cystinoses de Bauer et Antener) ou de soja : (produit Sobec et produit 3200 Kr. fabriqués par Mead Johnson).

— soit un mélange artificiel de gélatine et d'acides aminés purs : KOMROWER (107), CHASE et GOODMAN (35).

— soit des hydrolisats de protéine appauvris en méthionine (Albumaid X Meth et mixture L P T Mr Trufood. Ce dernier produit est également privé de phénylalanine et de tyrosine qui doivent être ajoutés à la ration).

Le régime doit être diversifié ensuite par l'apport d'aliments dont la teneur en méthionine est connue et peu importante : fruits. légumes. A intervalles réguliers, il est possible d'utiliser des produits diététiques pauvres en protéines, tels que les pâtes alimentaires Aproten Jacquemaire et les biscuits Aminex liga contenant respectivement 4 et 10 mg de méthionine pour 100 g. Ces produits, généralement bien acceptés par l'enfant permettent une meilleure diversification du régime, évitant de faire appel invariablement aux sucres pour compléter la ration calorique. Leur très faible teneur en protéines, permet l'introduction occasionnelle de protéines animales, soit sous forme de lait de vache, soit sous forme de

viandes dont l'apport ne doit pas excéder 30 g/24 heures. Il est nécessaire de s'assurer que la ration protéique apporte environ 15 % de la ration calorique/24 heures.

— *Supplémentation en cystine :*

Il est bien admis actuellement que ce régime pauvre en méthionine doit être complété par un apport en cystine. BRENTON et Coll. (17) ont bien montré par l'étude des bilans azotés que la cystine est un acide aminé indispensable chez l'homocystinurique. La balance azotée normalement négative chez ces malades se positive quand la cystine est utilisée comme source de soufre organique.

PERRY et Coll. (142) ont montré par ailleurs la nécessité d'un apport de cystine supplémentaire pour obtenir une croissance suffisante.

Cette supplémentation en cystine est diversement appréciée selon les auteurs :

— SCHIMKE (160) : 500 mg/24 heures.
— KOMROWER et GOODMAN (107) (35) : 1 g/24 heures.
— HAMBRAEUS et WRANNE (88) : 2 g/24 heures.
— PERRY et Coll. (138) : 1,5 g/24 heures.
— PERRY et Coll. (142) 30 à 300 mg/kg/24 heures.
— KOMROWER et Coll (107) : 10 à 200 mg/kg/24 heures.

Pour PERRY et Coll. (142), cette supplémentation en cystine est probablement inefficace, car cet acide aminé va s'unir à l'homocystéine pour former un pont disulfure et il ne faut donc pas espérer traiter ainsi le déficit en cystine.

Pour KOMROWER et SADHAWALLA (111), la supplémentation en cystine est inutile car sans effet, quand le taux d'homocystine est élevé. Par contre, quand le taux d'homocystine et de disulfure sont bas, l'apport de cystine est efficace.

Pour SPAETH et BARBER (6), l'addition de cystine peut être inadéquate car la cystéine inhibe l'activité de la cystathionine synthétase et de l'enzyme activant la méthionine.

— *Résultats du régime pauvre en méthionine et enrichi en cystine :*

Il est nécessaire de distinguer deux types de malades :

— les sujets traités tardivement, l'affection étant déjà très évoluée,
— les sujets mis en traitement dès la période néo-natale.

a) *Sujets traités tardivement* : dix huit observations ont été rapportées à notre connaissance dans la littérature :

— SCHIMKE et Coll. (160) : 8 malades (méthionine : 800 mg/ 24 heures, cystine 500 mg/24 heures). Ces cas ne sont guère utilisables car les auteurs ne précisent ni l'âge des enfants, ni la durée du traitement, ni les résultats quantitatifs sur le plan du taux de méthionine et de l'homo-

cystéine. Ils notent que les résultats sont inconstants et pour eux, le régime de restriction en méthionine est discutable tout au moins chez le grand enfant.

— CHASE, GOODMAN et O'BRIEN (35) : 3 malades : 18 mois, 2 ans, 7 ans : méthionine 15 à 20 mg/kg/24 heures, cystine 1 g/24 heures, pendant 8 jours. Il y a une baisse très nette de la méthionine qui reste cependant anormalement élevée. Les auteurs n'ont pas dosé l'homocystine et la cystine dans le sang et les urines.

— HAMBRAEUS et Coll. (88) : 2 cas, 4 ans et demi et 6 ans. Le régime est basé sur l'emploi de lentilles, pendant deux périodes de quatre jours. L'apport de méthionine est en moyenne de 1000 mg/24 heures et de cystine de 2 g/24 heures. Les auteurs notent dans le plasma et les urines, une normalisation des taux de méthionine et une disparition de l'homocystine. Il n'y a pas de variations significatives de la cystine, de la taurine et de l'élimination urinaire des sulfates.

— PERRY et Coll. (142) : 3 malades : 7, 14, et 16 ans. Méthionine: 10 mg/kg/24 heures, cystine : 1,5 g/24 heures. Ce régime est poursuivi dans les trois cas, plus de 10 mois. Il y a une baisse très rapide de la méthionine qui reste cependant à des taux légèrement supérieurs à la normale et de l'homocystine qui ne disparaît pas cependant du sang et des urines. Il y a une montée minime, mais peu significative de la cystine qui reste à des taux inférieurs à la normale (la moitié environ). Les auteurs notent aussi que les valeurs de méthionine sulfoxyde et du disulfide homocystéine-cystéine, varient parallèlement au taux de la méthionine mais ne s'annulent jamais. Les parents ne notent pas de modifications cliniques pendant la durée du régime. Un de ces enfants cependant, qui présentait auparavant des thromboses multiples, n'a pas fait de thromboses après mise en place du régime.

— KOMROWER et SARDHARWALLA (111) : 3 malades : 18 mois, 5 ans et 10 ans : méthionine : 10 à 30 mg/kg/24 heures, cystéine : 1 g à 1,5 g/24 heures, pendant 8 mois. Chez le premier malade, il y a normalisation de la méthionine, disparition de l'homocystéine, augmentation de la cystine jusqu'à des taux physiologiques mais persistance à des valeurs élevées du disulfide homocystéine-cystéine qui n'a jamais baissé de façon significative. Chez le deuxième et troisième malade, il y a une nette amélioration, mais la méthionine, l'homocystéine et le disulfide restent modérément élevés. La cystéine ne bouge pratiquement pas.

— VAN SPRANG et WADMAN (182) : 2 malades : 1 garçon 8 ans : régime institué pendant 15 jours : méthionine 10 mg/kg/24 heures, cystine : 89 mg/kg/24 heures : peu de modifications du taux sanguin de la méthionine, diminution mais pas disparition de l'homocystine, normalisation du taux de cystine. Une fille âgée de 6 ans : régime

pendant 6 mois : méthionine 11 mg/kg/24 heures et cystine 113 mg/kg/24 heures. Baisse de la méthionine qui reste au-dessus de la normale, normalisation du taux de cystine et disparition de l'homocystine.

Il est donc difficile de tirer des conclusions de cette étude de la littérature. Il semble bien que, chez l'enfant après un an, un tel régime n'a que peu d'effet sur les manifestations cliniques. Au point de vue biologique, par contre, les résultats sont nets, mais inconstants. La diversité des protocoles utilisés rend cependant toute étude comparative impossible.

b) *Sujets traités dès la période néo-natale :*

Deux malades, à notre connaissance ont été mis en régime pauvre en méthionine et enrichi en cystine dès les premiers jours de la vie. Un enfant a été suivi par PERRY et Coll. (142-136)), de l'âge de 16 jours à 3 ans. L'apport moyen en méthionine a été de 20 mg/kg/24 heures. KOMROWER (107) rapporte l'observation d'un enfant traité dès la naissance et âgé de 2 ans et 4 mois, au moment de la publication (méthionine : 18 à 20 mg/kg/24 heures, cystéine : 140 mg/kg/24 heures). Dans les deux cas, les résultats sont remarquables, tant sur le plan clinique que biologique, le malade de Perry gardait cependant un taux de méthionine sérique légèrement supérieur à la normale.

Il semble donc que, au vu de ces résultats, les nouveau-nés homocystinuriques doivent être placés sous régime pauvre en méthionine et enrichi en cystine. Les effets de ce régime sont cependant difficiles à apprécier. D'une part, trop peu de malades ont bénéficié d'un traitement diététique aussi précoce. D'autre part, la possibilité diététique connue de pouvoir observer des homocystinuries par déficit en cystathionine synthétase, sans troubles cliniques et avec intelligence normale rend très difficile l'interprétation de ces résultats. Pour SCHIMKE et Coll. (160) ce régime peut même être discuté, car il a été démontré par FINKELSTEIN et MUDD (131), qu'un régime pauvre en méthionine diminue l'activité résiduelle de cystathionine synthétase chez l'homocystinurique.

La tendance actuelle est cependant d'appliquer ce traitement diététique quand le diagnostic d'homocystinurie est porté précocément, les premiers mois de la vie par conséquent.

B) *Les autres tentatives de traitement diététique.*

1. — *Apport de cystathionine* : l'emploi de cystathionine est concevable si l'on considère que cet acide aminé est déficient dans les cellules cérébrales du sujet homocystinurique. Cette administration de cystathionine n'a encore jamais été réalisée pour diverses raisons :

— prix très élevé de ce produit,

— clearance rénale très importante et donc nécessité d'utiliser de très grandes quantités,

— rôle métabolique méconnu en particulier au niveau du cerveau.

WONG et Coll. (192) ont proposé, après avoir démontré que chez l'homocystinurique, la cystathionine peut être synthétisée dans le foie à partir de l'homosérine et de la cystéine, une supplémentation orale de ces deux acides aminés. Chez deux fillettes présentant un déficit en cystathionine synthétase, ils ont peu observer une excrétion urinaire normale de cystathionine. Ce traitement pourrait donc améliorer éventuellement le pronostic de l'affection.

Pour GAULL et Coll. (74), quoique l'administration d'homosérine et de cystéine a pour résultat une excrétion urinaire normale de cystathionine chez l'homocystinurique, il est peu probable que ce traitement permette la formation d'une quantité considérable de cystathionine dans les cellules cérébrales de ces malades. Des études chez le rat ont montré que l'activité enzymatique nécessaire est très basse dans les cellules cérébrales.

2. — *Apport de sérine :* CHASE et GOODMAN (35) ont montré que chez l'homocystinurique, quand au régime pauvre en méthionine, on ajoute de la sérine (1 g/24 h), l'excrétion urinaire d'homocystine augmente. Il n'y a pas modification de la méthionine sérique. Cet essai diététique n'a pas été utilisé pour d'autres auteurs.

3. — *Utilisation de lysine et d'arginine* : CUSWORTH et DENT (41) ont abordé le traitement diététique de l'homocystinurie sous un angle très particulier. Ces auteurs ont émis l'hypothèse que, en augmentant l'excrétion urinaire d'homocystéine, on diminuerait le taux plasmatique de cet acide aminé. La clearance de l'homocystine est très basse (3 ml/mn) et il y a donc pour ce corps un processus de réabsorption tubulaire. Cusworth et Dent émettent l'hypothèse que l'homocystine n'étant pas présente normalement dans le sang, il n'y a pas de mécanisme de transport tubulaire rénal spécifique, propre à cet acide aminé. Le fait que l'homocystine a une cléarance de valeur intermédiaire, suggère aux auteurs qu'elle est réabsorbée « accidentellement » par un mécanisme commun de transport intéressant la cystéine et les acides aminés basiques. En effet, ils ont pu montrer que l'administration I.V. de lysine et d'arginine augmente l'excrétion urinaire d'homocystine. Per os, les résultats sont par contre peu importants. Cette tentative diététique n'a donc que peu d'intérêt pratique. Elle ne semble pas reposer sur des bases pathogéniques très valables.

III. — TRAITEMENT MEDICAMENTEUX

A côté de ces tentatives diététiques, il existe de nombreux essais thérapeutiques visant à corriger totalement ou en partie les anomalies biologiques. Il y a deux types de possibilités sur le plan médicamenteux :

— favoriser la transformation d'homocystine en méthionine.

— la vitamine B 6.

A — *FAVORISER LA TRANSFORMATION D'HOMOCYSTEINE EN METHIONINE*

Cette attitude thérapeutique est basée sur l'hypothèse que les troubles cliniques sont en grande partie dus à la teneur élevée de l'homocystine et de ses métabolites, le taux élevé de méthionine étant d'importance secondaire. On cherche donc à favoriser la reméthylation de l'homocystéine en méthionine (voie de la N méthyl tétrahydrofolate). Normalement, le groupement méthyl qui est nécessaire pour la conversion de l'homocystéine en méthionine est dérivé du carbone 2 de la sérine, transféré en folate (en tant que méthylfolate), puis à la vitamine B 12 (méthylcobalamine) et finalement à l'homocystéine.

— *L'acide folique.*

La première tentative thérapeutique de cet ordre a été faite par CAREY et Coll. en 1968 (25). Ces auteurs ont noté que chez les malades homocystinuriques, le taux d'acide folique sérique était très bas. Lors d'une épreuve de charge en histidine per os il n'y avait pas chez leurs malades d'augmentation de l'élimination urinaire de F.I.G.L.U., ce qui était une preuve indirecte de déficit en folate. Par contre, dans tous les cas, le taux sérique de vitamine B 12 était normal. Les auteurs ont suspecté l'existence d'une consommation anormale d'acide folique due à l'augmentation de la transméthylation homocystéine-méthionine. Chez 8 malades, présentant un déficit en cystathionine synthétase, ils ont donné de l'acide folique : 20 mg/24 heures pendant 14 jours. Dans tous les cas, ils ont noté dans les urines une diminution de l'homocystine et une augmentation de la méthionine.

Ils ont montré par ailleurs que les sujets homocystinuriques utilisent plus d'acide folique que les sujets normaux et que les résultats des études métaboliques concernant les folates étaient d'autant plus anormaux que les Q.I. des malades étaient plus bas.

MARROW et BARNESS (129), retrouvent chez quatre malades, un déficit en acide folique. Pour eux, il y bien une augmentation du flux de reméthylation par la N5 méthyltétrahydrofolate, car chez ces enfants, après administration d'acide folique (40 mg/24 heures pendant

6 jours), il y augmentation de la glycine (ce qui traduit l'élévation du coefficient de transformation de sérine en glycine et de la méthionine.

Pour GAULL (73), le déficit en acide folique ne proviendrait pas d'une consommation exagérée, car le cycle des folates se reproduit par lui-même, sans perte, par l'intermédiaire de la sérine. Pour cet auteur, le déficit en acide folique n'est qu'apparent. Il est lié plutôt à un mauvais fonctionnement du cycle des folates qui ne « tourne » pas assez vite.

CARSON et CARRE en 1969 (30) ne trouvèrent chez 9 homocystinuriques non traités aucun déficit en acide folique. WILKEN et TURNER en 1973 (189) ont noté chez cinq malades un taux de folate dans les limites de la normale. Pour ces derniers auteurs, le déficit en acide folique signalé par Carey n'a peut-être rien à voir avec le trouble métabolique. Il est en effet bien connu que les malades hospitalisés pendant longtemps (c'est le cas des observations de Carey) ont un taux bas d'acide folique. Il n'est donc pas certain que le déficit en folate soit lié à une augmentation de la reméthylation de l'homocystéine.

MARROW et BARNESS (129) ont bien montré que l'action de la pyridoxine pouvait être dépendante de l'apport en acide folique. Cette relation entre l'activité de la pyridoxine et le déficit en folate a été retrouvée en 1969 par CARSON et CARRE (30), chez 3 malades sur 9, et sur un cas par Corcino en 1970 (observation non publiée, citée par WILKEN et TURNER (189). Ces derniers auteurs notent chez 9 malades, un taux sérique normal d'acide folique. Par contre, après traitement par la vitamine B 6, tous ces enfants présentent un taux des folates très diminué. Pour Wilken et Turner, l'action de l'acide folique n'est peut-être pas due seulement à une augmentation de la reméthylation de l'homocystéine. Récemment, FINKELSTEIN (53) a montré que la N5 méthyl tétrahydrofolate homocystéine méthyl-transféranse est inhibée par de hautes concentrations de son substrat (homocystéine). Il est donc possible que l'acide folique en favorisant la reméthylation de l'homocystéine, diminue la concentration de cet acide aminé et facilite ainsi l'action de la pyridoxine au niveau de cystathionine synthétase.

La transformation d'homocystéine en méthionine peut être favorisée par d'autres thérapeutiques :

1. — L'emploi de groupements donneurs de méthyl.

PERRY en 1968 (142), diminue la concentration sanguine et urinaire de l'homocystine en utilisant la choline : 10 g/24 heures (la choline est un précurseur de la bétaïne et de la diméthylglycine. Un résultat identique est obtenu en employant la bétaïne (KOMROWER et SARDHARWALLA (111). Chez 4 malades, ces auteurs notent une montée de la méthionine sérique et une diminution de l'homocystine. La dose de

bétaïne varie en fonction de l'âge de l'enfant de 750 mg à 6 g/24 heures. Chez deux malades, ces auteurs notent des résultats particulièrement intéressant, confirmant l'effet bénéfique de la bétaïne. Chez une fillette de 18 mois, un régime pauvre en méthionine normalise la méthionine, fait disparaître l'homocystine, mais il reste une quantité importante de disulfide homocystéine-cystéine. Une supplémentation en bétaïne (750 mg puis 1 et 2 g/24 heures) amène la disparition du disulfide qui réapparaît dans le sang, après arrêt de la bétaïne. Pour un deuxième malade âgé de 5 ans, un régime pauvre en méthionine (22 mg/kg/24 heures) ne permet d'obtenir que des résultats incomplets. Dans le plasma, la méthionine, l'homocystine et le disulfite HCS-CS restent élevés. L'emploi de bétaïne (6 g/24 heures) fait augmenter le taux de méthionine et disparaître l'homocystine et le disulfide.

2. — La vitamine B 12, a été employée, associée à l'acide folique par HOLLOWELL et Coll. en 1968 (91).

B — LA VITAMINE B 6

La vitamine B 6 a été utilisée pour la première fois comme traitement de l'homocystinurie par déficit en cystathionine synthétase par KENNEDY en 1965 (106). Cet auteur utilise la pyridoxine (200 mg/24 heures) chez deux malades, sans succès. Les premiers, BARBER et SPAETH en 1967 (6). ont montré que l'administration de vitamine B 6 (250 à 500 mg/24 heures), chez 3 malades, pouvait entraîner une disparition des désordres biochimiques dans cette affection. A la suite de ces publications, de nombreux auteurs ont apporté leur expérience sur l'efficacité et le rôle d'action de la vitamine B 6 dans l'homocystinurie. De 1965 à 1973, nous avons pu relever dans la littérature mondiale, 127 cas de déficit en cystathionine synthétase, traités par la pyridoxine. Il est admis actuellement que dans l'homocystinurie par déficit en cysthionine synthétase, il y a 2 types d'affection :

— anomalie enzymatique résistant à la pyridoxine,
— anomalie enzymatique répondant à la pyridoxine.

— *Etude analytique des observations publiées.*

1. — *Doses employées.*

Elles sont assez variables. La plupart des auteurs utilisent la vitamine B 6 à la dose de 250 à 500 mg/24 heures. Assez souvent, une posologie moindre a été prescrite, jusqu'à 25 mg/24 heures, avec un résultat satisfaisant (Hollowell et Coll. - Garston). Il semble bien que dans les formes sensibles à la pyridoxine, l'utilisation de fortes doses ne sont pas utiles. GAULL et Coll. (74) - CARSON et CARRE (30) - BARBER et SPAETH

(6) - MUDD et Coll. (131) ont bien montré que des doses faibles de l'ordre de 150 à 250 mg/24 heures donnaient d'aussi bons résultats biologiques que des doses plus importantes chez un malade donné. Il y a donc probablement une notion de posologie minimum, utile que l'on n'a guère d'intérêt à dépasser. Il semble bien que cette « dose minimum utile » soit variable avec chaque malade dans des limites cependant assez faibles de 150 à 250 mg/24 heures. L'âge n'a ici que peu d'influence. Pour Seashore et Coll., la dose minimale utile est de 20 fois les besoins quotidiens.

2. — *Résultats.*

Ils sont très difficiles à apprécier, car les protocoles utilisés varient considérablement. La posologie proposée est très différente selon les auteurs. Mais nous avons vu que la plupart du temps, elle était supérieure à 200 mg/24 heures et donc en principe constamment supérieure à la dose efficace quelque soit l'âge de l'enfant. La durée de l'épreuve thérapeutique à la pyridoxine est aussi très variable et souvent les résultats sont dits « bons ou mauvais », après seulement deux à trois semaines de traitement. Or, il est bien connu maintenant (WILKEN et TURNER (189) et notre observation) qu'une réponse biologique satisfaisante peut être notée jusqu'à cinq-six mois après le début du traitement. Par ailleurs, la vitamine B 6 n'est pas toujours utilisée seule et parfois associée à d'autres thérapeutiques (diététique - acide folique) il est donc difficile d'établir une comparaison.

Il n'est pas possible de juger de ces résultats sur le plan clinique car on ne peut espérer observer une amélioration objective après quelques mois de traitement. Tout est donc basé sur l'étude des variations biologiques. Il y a un excellent résultat quand on peut noter une normalisation des taux de la méthionine et de la cystéine plasmatique, une disparition de l'homocystine. On peut juger l'effet de la vitamine B 6, bon quand la méthionine et l'homocystéine baissent dans le sang jusqu'à des taux subnormaux et quand la cystéine augmente. Pour N. CARSON (30), cette augmentation de la cystine plasmatique est le plus important critère d'efficacité de la pyridoxine. Chez les malades résistant à la vitamine B 6, il y a parfois baisse modérée de la méthionine et de l'homocystine mais jamais d'augmentation de la cystine. Malheureusement, peu d'auteurs notent les variations de la cystine plasmatique en cours de traitement. L'effet est dit imparfait lorsque la méthionine et l'homocystéine baissent dans le sang, mais restent encore nettement supérieures aux valeurs physiologiques.

L'efficacité thérapeutique de la pyridoxine, sur le plan clinique est indiscutable dans quelques observations. Un malade de CARSON et CARRE (30) présentait un état de petit mal qui a totalement cédé après

l'utilisation de vitamine B 6. Chez quatre de leurs malades, BARBER et SPAETH (6) ont noté des modifications des cheveux qui deviennent plus sombres (et plus riches en cystine) quand la vitamine B 6 est employée. Mais il n'y a que trop peu de cas pour tirer des conclusions sur l'efficacité de la pyridoxine dans l'homocystinurie à partir de données cliniques.

Les résultats sur le plan biologique sont par contre objectifs et se prêtent à un examen comparatif. Compte tenu des restrictions que nous venons de faire, on peut donc en tirer des conclusions.

Sur 127 observations relevées dans la littérature de 1965 à 1973, nous avons pu noter :

— Bons résultats : 70 cas (55 %),
— Résultats imparfaits : 15 cas (12 %),
— Mauvais résultats : 42 cas (33 %).

Il est probable que le pourcentage de « bons résultats » est en réalité supérieur à 55 % car nous avons noté que assez souvent, le traitement par la pyridoxine était d'assez courte durée (quelques semaines). L'effet inverse a cependant été noté par BARBER et SPAETH (6). Ces auteurs ont obtenu une réponse biochimique nette en deux semaines, chez un de leur malade, mais deux mois après le syndrome biologique, était très anormal, alors même que la dose de vitamine B 6 n'avait pas varié.

En dehors des variations des taux de méthionine, homocystéine et cystéine, la pyridoxine peut avoir d'autres effets biologiques.

— Dans quatre cas, pyridoxino-sensibles, HOLLOWELL et Coll. (91) notent une augmentation de l'excrétion urinaires des sulfates inorganiques.

— *Mode d'action.*

Les mécanismes d'action possibles de la pyridoxine sont peu connus. Un certain nombre d'hypothèses ont été proposées :

1. — *Stimulation de l'activité de la cystathionine-synthétase* : C'est l'hypothèse la plus communément admise. Les premiers, YOSHIDA et Col. en 1968 (195) ont montré que l'activité de la cystathionine synthétase étudiée à partir de fragments hépatiques, nulle dans des conditions basales chez un malade présentant une homocystinurie pyridoxine sensible, devenait presque normale quand de la vitamine B 6 était ajoutée dans le milieu. Par contre, aucune modification de l'activité enzymatique n'était notée sur des fragments hépatiques prélevés chez deux malades non pyridoxinosensibles.

CARSON et CARRE en 1969 (30), ont noté une très nette augmentation de l'activité de la cystathionine synthétase hépatique après emploi de vitamine B 6 per os.

MUDD et Coll. en 1970 (131) ont montré chez trois malades que l'épreuve de charge en méthionine montrait toujours une réponse déficitaire chez des homocystinuriques pyridoxino-sensibles, qu'ils soient ou non sous vitamine B 6. Mais quand l'épreuve de charge en méthionine est effectuée pendant une période de traitement par la pyridoxine, la capacité de transformation de la méthoinine en soufre inorganique est notablement augmentée. Les mêmes auteurs trouvent chez ces trois malades, répondant biologiquement à la vitamine B 6, une activité en cystathionine synthétase de 1 à 2 % de la normale, quand ces sujets ne prennent pas de vitamine B 6 per os. L'activité augmente à 3 - 4 % de la normale quand ces malades prennent de la vitamine B 6 per os (200 mg) 24 heures. Les auteurs ont apprécié la relation existant entre la capacité totale du corps de métaboliser la méthionine et l'activité résiduelle de cystathionine synthétase hépatique. Ils ont pu montrer que l'activité enzymatique restante (1 à 2 %) surtout quand elle est augmentée par l'utilisation de vitamine B 12 (3 à 4 %) suffit à métaboliser un apport diététique normal en méthionine. L'augmentation minima d'activité par action de la vitamine B 6 peut donc avoir une grande importance physiologique.

SEASHORE et Coll. en 1972 (163) ont étudié ce problème du mode d'action de la vitamine B 6 chez deux malades répondant bien à la pyridoxine pour un et modérément pour le deuxième. La tolérance à la méthionine est très améliorée par la pyridoxine chez le premier malade, peu modifiée chez le second. Dans les deux cas, il n'y a pas de variations significatives de l'élimination des sulfates inorganiques avec ou sans B 6. L'activité de la cystathionine synthétase a été étudiée pour ces deux malades à partir de cultures de fibroblastes de peau. Sans pyridoxine, l'activité est minime. Avec pyridoxal phosphate in vitro, chez le premier malade, il y a une augmentation nette de l'activité enzymatique. Cette augmentation est peu significative chez le second.

HOLLOWELL (92) pour deux malades GAULL (74) chez cinq malades (tous biologiquement pyridoxino-sensibles), ne retrouvent pas d'augmentation de l'activité enzymatique après emploi de vitamine B 6. Pour deux malades, Gaull et Col., ne notent pas de variations même après utilisation de vitamine B 6 in vitro.

UHLENDORF et Coll. en 1973 (181) ont étudié l'activité en cystathionine synthétase chez 38 malades présentant une homocystinurie. Dans 35 cas, ils ont trouvé cette activité enzymatique nulle ou très faible. Vingt cinq de ces malades ont été jugés sensibles à la pyridoxine. Dix sont insensibles à cette vitaminothérapie (du point de vue clinique et biologique). Sur les vingt cinq malades qui répondent à la vatimine B 6, vingt-quatre ont une activité résiduelle de cystathionine synthétase qui est évaluée à

0,1 à 10 % de la normale. Chez un seul des homocystinuriques de ce groupe, il n'a pas été décelé de traces d'activité de la cystathionine synthétase. Pour les dix malades qui ne répondent pas à la pyridoxine, chez neuf d'entre eux, il n'y a pas d'activité de la cystathionine synthétase décelable dans les cultures de fibroblastes. Un seul, a une activité résiduelle qui est par ailleurs stimulée par addition de pyridoxal phosphate; les auteurs soulignent qu'ils n'ont pas eux-mêmes étudié chez ce malade la qualité de la réponse clinique et biologique à la vitamine B 6 et qu'il ne doit probablement pas être classé dans ce cadre des homocystinuriques ne répondant pas à la pyridoxine.

Il y a donc une excellente corrélation entre la présence d'une activité résiduelle en cystathionine synthétase dans les cultures de fibroblastes et la qualité de la réponse de ces malades à la vitamine B 6. Cette activité résiduelle n'est pas très importante, généralement inférieure à 1 % de la normale. Les faits suggèrent que la pyridoxine agit bien par l'intermédiaire d'une activation de la cystathionine synthétase et non par une stimulation au niveau d'une voie métabolique secondaire.

2. — *Stimulation de la synthèse d'une apoenzyme déficitaire.*

Dans cette hypothèse, on envisage toujours une atteinte de la cystathionine-synthétase, mais il s'agirait plutôt d'un défaut du gène régulateur que d'un défaut du gêne de structure. La pyridoxine stimulerait cette synthèse enzymatique par dépression (BARBER et SPAETH (6).

3. — *Prévention de la dégradation de l'apoenzyme.*

Le coenzyme pourrait avoir un effet de protection sur la dégradation de l'apoenzyme.

4. — *Stimulation d'un isoenzyme extra-hépatique.*

Cette hypothèse est discutable. Le déficit enzymatique en cystathionine synthétase n'existerait que dans le foie et pas dans les autres tissus. La pyridoxine stimulerait les enzymes extra-hépatiques.

5. — *Stimulation d'une voie métabolique, secondaire, vers un sulfure inorganique.*

Ce mode d'action envisagé par de nombreux auteurs ne repose sur aucun argument.

6. — *Catalyse chimique de la dégradation des amino-acides.*

La pyridoxine aurait un effet direct de stimulation du catabolisme des acides aminés.

7. — *Stimulation de la flore intestinale.*

De toutes ces hypothèses, celle qui semble actuellement la plus probable est donc celle qui fait intervenir une augmentation d'activité de la

cystathionine synthétase par la vitamine B 6. Le mécanisme d'action de la pyridoxine reste à prouver.

L'augmentation minime d'activité résiduelle de la cystathionine synthétase sous pyridoxine suffit à expliquer l'amélioration biologique car une activité de 2 à 3 % de la normale permet de métaboliser un apport diététique couvrant les besoins physiologiques en méthionine (Mudd et Coll).

Un des problèmes qui se pose est le fait retrouvé par de nombreux auteurs que chez les malades homocystinuriques biologiquement pyridoxinosensibles, il n'y avait pas toujours une augmentation d'activité de la cystathionine synthétase après emploi de la pyridoxine per os. HOLLOWELL et Coll. (92) pour deux malades, GAULL et Coll. (74) pour cinq malades ne notent aucune variation significative d'activité de cette enzyme après utilisation de vitamine B 6 Pour deux malades, Gaull et Coll. ne notent pas de modification de cette activité enzymatique même après emploi de vitamine B 6 in vitro.

Pour expliquer ces discordances, SEASHORE et Coll. en 1972 (163) proposent quatre explications :

1. — Transport anormal de la pyridoxine dans la cellule. Cette hypothèse est peu plausible car il n'y a pas d'autres signes de déficit en vitamine B 6.

2. — La conversion de la pyridoxine en sa forme active, le pyridoxal phosphate ne se fait pas. Mais dans ce cas, il y aurait des signes de déficit en vitamine B 6.

3. — Il y a mutation de l'apoenzyme et l'affinité de la cystathionine synthétase pour son cofacteur, la pyridoxine est très nettement diminuée. Cette hypothèse est acceptable puisque l'activité de la cystathionine synthétase, augmente quand de la pyridoxine est ajoutée in vitro ou in vivo.

MUDD et Coll. (131) ont essayé de voir si la cystathionine synthétase résiduelle des sujets homocystinuriques différait sur le plan de ses propriétés de celle du sujet normal. Ils ont trouvé que chez les sujets homocystinuriques et les sujets témoins, l'apoenzyme avait la même activité trypsinique, la même inactivation par la chaleur, la même stabilisation par le pyridoxal phosphate. Il ne semble donc pas y avoir chez le sujet homocystinurique de modification structurale de l'apoenzyme.

4. — Il pourrait y avoir, dans certains cas de déficit en cystathionine synthétase stimulation ou activation par la pyridoxine d'une voie métabolique secondaire conduisant vers les sulfures inorganiques.

Quelle que soit l'explication envisagée, tous ces faits témoignent bien que le biotype homocystinurique par déficit en cystathionine synthétase

correspond *à une hétérogénéité génétique*, comme toutes les maladies métaboliques congénitales.

— *Causes possibles de la résistance à la vitamine B 6.*

1. — *Le problème de l'acide folique.*

Nous avons déjà souligné la relation probable existant entre l'acide folique de l'organisme et l'action de la pyridoxine.

Les premiers, CARSON et CARRE en 1969 (30) notent une baisse du taux des folates sériques après traitement de leurs malades par la pyridoxine. Ils n'en discutent pas la signification. MORROW et BARNESS (129) en 1972, retrouvent un tel déficit en acide folique, chez quatre de leurs malades. Pour ces auteurs, chez un sujet présentant un déficit en cystathionine synthétase, la quantité d'homocystéine utilisable pour la reméthylation est augmentée. Il y a donc accroisement des besoins en acide folique, d'où un déficit secondaire de ce corps. WILKEN et TURNER en 1973 (189) ont montré que la relation existant entre la vitamine B 6 et un tel déficit en acide folique. Chez six de leurs malades présentant une homocystinurie par déficit en cystathionine synthétase pyridoxino sensible, ils ont trouvé avant emploi de la vitamine B 6, un taux normal d'acide folique sérique et globulaire. Tous ces malades avaient un taux bas d'acide folique dans le sang après 2 à 5 mois de traitement par la vitamine B 6. L'addition d'acide folique per os (10 mg/24 h) renforçait encore l'action biologique positive. Pour ces auteurs, les malades traités par la pyridoxine doivent donc avoir une supplémentation en acide folique.

Le mécanisme d'action de l'acide folique vis-à-vis de la vitamine B 6 est méconnu. FINKELSTEIN en 1971 (53) a montré que la N 5 méthyl tétrahydrofolate homocystéine méthyltransférase est inhibée par de hautes concentrations de son substrat, l'homocystéine. Pour WILKEN et TURNER (189) il est possible que l'acide folique agisse en favorisant la reméthylation, ce qui a pour effet de diminuer l'homocystéine et donc de faciliter l'action de la pyridoxine.

2. — *Déficit associé en sérine.*

Le traitement par la vitamine B 6 semble en effet dépendant d'un apport ou d'une synthèse adéquate de sérine : BARBER et SPAETH (6). Chez un malade, ces auteurs ont obtenu une amélioration des résultats de 50 % en apportant de la sérine.

3. — *Défaut enzymatique associé et non décelé.*

4. — *Inhibition de l'effet de la pyridoxine* par accumulation d'un inhibiteur de la vitamine B 6.

5. — *Existence de deux grandes formes génétiques d'homocystinurie par déficit en cystathionine synthétase.*

Il est actuellement admis qu'il y a plusieurs expressions génotypiques de la maladie avec deux grands groupes :

— des formes pyridoxinorésistantes, qui, pour N. CARSON (30), sont les plus graves sur le plan clinique, avec en particulier de très fréquents accidents thrombo-emboliques.

— des formes pyridoxino-sensibles.

Ces deux grands groupes distingués en fonction de la qualité de la réponse biologique à la vitamine B 6, ont le même phénotype. Leur individualité est certaine, car, chez tous les membres d'une même famille. Ce type de réponse est identique.

B. — LES AUTRES THERAPEUTIQUES

Elles sont très peu employées.

1. — *Vitamine B 12 et acide folique.* — HOLLOWELL et Coll. en 1969 (92), ont obtenu avec cette association un effet comparable mais moins marqué que celui qui est souvent noté avec la pyridoxine.

2. — *Penicillamine.* — CHASE et GOODMAN, en 1967 (35) ont employé chez trois malades, la pénicillamine associée à de la cystéine. Ils ont observé une diminution de l'excrétion urinaire de l'homocystéine, mais une augmentation de l'excrétion des disulfides urinaires (complexes HCS-pénicillamine). Il n'y a pas eu de modification de la méthionine sérique ou urinaire. KELLY et COPPELAND en 1968 (104) ont obtenu les mêmes résultats chez un malade.

3 — *Thérapeutique anticoagulante* (héparine et anticoagulants coumariniques).

Ils sont employés quand il y a des risques ou des manifestations de thrombose.

IV. — CONCUSIONS

Il est donc indiscutable que les malades présentant une homocystinurie par déficit en cystathionine synthétase doivent être traités le plus tôt possible. Bien qu'il n'y ait aucune certitude sur ce point, il est probable qu'un traitement précoce et efficace peut éviter la survenue ou l'aggravation des complications en particulier ophtalmologiques et thrombo-emboliques.

La tendance actuelle est de réserver le traitement diététique seul ou associé à la vitamine B 6, aux formes dépistées dès les premiers mois de la vie et aux formes graves. Dans les cas diagnostiqués tardivement chez des sujets présentant déjà des complications, la pyridoxine doit être toujours essayée pendant plusieurs mois, en association avec l'acide folique.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

— *Première observation.*

La jeune Françoise S... a été adressée, en janvier 1973, chez le Docteur P. AMALRIC (Ophtalmologie - 81000 ALBI) pour des troubles oculaires. Le diagnostic est celui d'une subluxation bilatérale des cristallins, et devant divers troubles généraux datant de la première enfance, cet enfant est renvoyé à la Clinique Médicale Infantile (Professeur A. DALOUS) de l'hôpital Purpan de Toulouse, pour un bilan biologique complet, et en particulier pour éliminer une homocystinurie.

Antécédents personnels :

Françoise S... est née le 9 juillet 1967, à la suite d'une grossesse sans incident et de durée normale.

Le poids de naissance est de 3,150 kg; la taille est de 51 cm.

L'accouchement s'est déroulé normalement.

Dans la période néo-natale, cet enfant a présenté quelques troubles digestifs avec des vomissements survenant 15 mn après la tétée au sein, troubles digestifs ayant nécessité une hospitalisation.

Antécédents familiaux :

Chez les ascendants on ne note rien de particulier, tant chez les parents que chez les grands-parents. Il n'y a pas de consanguinité. Dans la fratrie, il y a un frère unique âgé de 4 ans qui ne présente aucune anomalie : évolution staturo-pondérale normale, pas de retard psycho-moteur.

Chez les collatéraux, il n'y a non plus rien de particulier à signaler.

Histoire de la maladie :

Le développement somatique de cet enfant est satisfaisant, avec notamment une progression pondérale normale; c'est à l'âge de 12 mois

que se fait jour un retard psycho-moteur qui va s'accentuer progressivement, entraînant un retard de la marche (17 mois) et un retard de la parole (premiers mots à 3 ans). Il existe bien sûr, à l'heure actuelle, un retard scolaire important puisque Françoise ne sait pas lire. C'est l'existence d'anomalies ophtalmologiques qui a orienté le diagnostic vers une homocystinurie probable.

Examen clinique :

— *L'aspect morphologique* de cette malade n'est pas très caractéristique de l'homocystinurie. Il s'agit d'une fille blonde aux yeux bleus, avec des cheveux fins et soyeux, assez clairsemés. Elle présente en outre une coloration des pommettes assez caractéristique de la maladie, et de nombreuses ecchymoses au niveau des membres.

Il n'y a pas d'anomalies squelettiques évoquant un syndrome de Marfan.

La taille est de 1,26 m pour un poids de 25 kg.

On ne retrouve pas chez cette malade les déformations classiques de l'homocystinurie au niveau du thorax, de la colonne vertébrale ou des membres.

— *Le retard mental :*

L'examen psychologique révèle un très important retard de développement intellectuel. L'âge mental est de 2 ans et 9 mois, avec un âge de base de 2 ans. Le quotient intellectuel est de 48.

Il existe d'autre part, un comportement très infantile avec troubles caractériels et inadaptation sociale.

— *L'examen neurologique* est normal chez cette malade et il n'y a pas de troubles de la marche.

— *L'électroencéphalogramme :*

Il montre un tracé monotone à 7 cycles/s d'amplitude égale sur les différentes dérivations. Par ailleurs, il n'y a pas d'élément pathologique individualisé. Il n'y a pas de signe localisé ou généralisé de souffrance ou d'irritabilité. Il s'agit donc d'un tracé d'encéphalopathie chronique mais sans spécificité particulière.

— *L'examen ophtalmologique :*

Il a mis en évidence une subluxation bilatérale des cristallins qui a été à l'origine du diagnostic.

— *Le reste de l'examen clinique* n'a montré aucune autre anomalie somatique en particulier cardio-vasculaire. L'enfant n'a présenté aucun phénomène thrombo-embolique.

L'électrocardiogramme est normal.

— *L'examen radiologique.*

L'étude radiologique du squelette est normale. L'âge osseux est évalué à 4 ans.

Examens biologiques :

Les réactions de BRAND et de BARBER sont fortement positives. La chromatographie des acides aminés urinaires sur papier montre une tache de cystine normale et pas d'augmentation de la tache d'homocystine. L'étude des acides aminés plasmatiques et urinaires a permis de déceler le 20-2-73 :

— dans le plasma une augmentation de la méthionine avec 49,81 mg/l, une diminution de la cystéine qui est à 1,32 mg/l, la présence d'homocystine à un taux de 25,63 mg/l, la présence d'un complexe disulfure à 22,30 mg/l.

— dans l'urine un taux d'excrétion de la méthionine à 8,82 mg/24 h, une diminution de l'excrétion de cystine 2,69 mg/24 h, une excrétion d'homocystine à un taux de 50,92 mg/24 h, une excrétion du complexe disulfure de 17,90 mg/24 h.

La Mesure du taux d'activité de la cystathionine synthétase est en cours sur culture de fibroblastes (Laboratoire du Professeur COTTE à Lyon). Les résultats ne nous sont pas encore parvenus.

L'étude hématologique et le bilan de l'hémostase sont normaux.

— L'hémogramme est normal. Il y a cependant une hyperplaquettose à 500 000.

— La coagulation plasmatique est normale.

— Au niveau des plaquettes, absence d'hyperagrégabilité avec même une inhibition de la release réaction identique à celle que l'on rencontre chez les sujets traités par l'aspirine.

— adhésivité plaquettaire :

le Hellem rapide permet de déceler les hypo-adhésivités est normal et à 92 %.

le Hellem lent qui permet de déceler les hyper-adhésivités est de 30 % donc dans les limites normales (20 à 40 %).

— l'étude de la disponibilité du facteur 3 plaquettaire qui est diminué dans les thrombopathies, montre ici une légère augmentation de la disponibilité de ce facteur; cela ne semble pas dû à l'augmentation relative du nombre des plaquettes.

— test de génération de la thrombine : il existe une légère accélération de la génération de thrombine. (hypercoagulabilité modérée). Cette anomalie semble en rapport avec l'hyperthrombocytose.

Les autres examens biologiques se sont révélés normaux, avec notamment aucun signe d'insuffisance rénale fonctionnelle.

Evolution et traitement :

Cette malade a reçu une dose de Pyridoxine de 750 mg/24 h, répartie en 3 prises à dater du 20-2-73.

— *Au point de vue clinique :*

Au mois de mai il y a une nette amélioration de l'état général, ainsi qu'au point de vue somatique et sur le plan psycho-moteur. Il y a cependant une persistance des hématomes au niveau des membres.

Le 24 mai, le Docteur AMALRIC intervient sur l'œil droit et les suites opératoires sont bonnes.

Au mois de septembre l'amélioration se poursuit, notamment sur le plan psycho-moteur (marche et language).

Une intervention sur l'œil gauche est effectuée au mois d'octobre et les suites sont satisfaisantes.

— *Au point de vue biologique* (Cf tableaux).

A chaque dosage des acides aminés sanguins une réaction de BRAND et une réaction de BARBER sont effectuées et se révèlent toutes très fortement positives.

	20/2/73	26/3/73	14/5/73	3/9/73	3/12/73
A. aminés urinaires :					
Cystine	2,69				
Méthionine	8,82				
Homocystine	50,92				
Disulfure	17,90				
A. aminés sanguins :					
Cystéine	1,32	0,89	0,95	1	1,13
Méthionine	49,81	27,85	25,13	19,57	28,41
Homocystéine	25,63	27,98	27,77	33,14	29,25
Disulfure	22,30	11,01			

A partir du 3/12/73 le malade reçoit de l'acide folique.

Evolution biologique sous traitement par la pyridoxine :

Au début du traitement cette malade est résistante à la pyridoxine, avec un taux de cystéine qui reste bas, un taux d'homocystéine pratiquement constant et malgré une diminution de la méthionine.

L'acide folique ajouté au traitement, ne semble avoir lui aussi pour le moment aucun effet.

Conclusion :

Au point de vue biologique, il n'y a pas eu pour l'instant de réponse favorable au traitement par la pyridoxine, mais sur le plan clinique les résultats sont quand même satisfaisants, avec une amélioration de l'état général et des troubles psycho-moteurs.

S... Françoise.

A Homocystinurie (janvier 73 : 6 ans, 23 kg).

	Pyridoxine 20-2-73			A. folique 3-12-73	
ACIDES AMINES	Sang 20-2-73	Sang 26-3-73	Sang 14-5-73	Sang 3 9-73	Sang 3-12-73
Taurine	10,23	15,62	6,7	8,46	6,97
OH Proline	1,71	3,49	4,9	3,14	3.24
Thréonine	9,83	13,05	13,98	15,62	13,17
Sérine	8.92	7,43	9,37	10,41	8,87
Glutamine	87,09	114,66	107,3	109,14	124,15
A. Glutamique	7,91	6,71	12,6	7,28	4,81
Proline	20,71	19,9	28,27	30,41	19,35
Citrulline	4,98	6,17	6,22	6,1	6,05
Glycine	16,68	18,01	20,26	24,77	19,44
Alanine	21,64	29,56	28,72	28	24,99
Valine	21,97	20,91	20,14	17,84	18,55
Cysteine	1,32	0,89	0,95	1	1,13
Méthionine	49,81	27,85	25,13	19,57	28,41
Cystathionine			4,3	5,11	4,74
Isoleucine	6,19	4,55	4,94	4,39	
Leucine	8,75	9,75	15,46	14,2	mauvaise
CS-HCS	22,3	11,01			séparat.
Tyrosine	8,87	7,03	7,88	7,86	7,67
Phénylalanine	12,83	9,45	10,67	10,2	10,91
Ornithine	10,44	7,32	9,22	8,71	8,63
Lysine	23,96	27,96	25,11	24,77	—
Histidine	14,2	13,96	17,68	18,98	—
Tryptophane	11,97	10,41	7,86	8,53	—
Arginine	10,69	5,71	12,83	12,16	—
Homocystine	25,63	27,98	27,77	33,14	29,25

S... Françoise, 23 kg, 1,05 m. 590 ml 10 mg 660 mg

ACIDES AMINES	Taux Sanguins mg °/₀₀	Taux urin. mg °/₀₀	Excrétion urinaire mg/24 h	Cléarance	Cléarance corrigée 1 m² 73	Filtration glom. mg/mn	Elim. urin. mg/mn	Réabs. Tubul. mg/mn	Taux de réabs.
Taurine	10,23	163,76	96,62	6,56	14,17	0,27662	0,06705	0,20957	75,76
Proline	1,71					0,04624			
Thréonine	9,83	8,6	5,07	0,358	0,77	0,26580	0.00352	0,26228	98,68
Sérine	8,92	16,69	9,85	0,77	1,65	0,24119	0,00684	0.23435	97,16
Glutamine	87,09	41,96	24,76	0,197	0,426	2,35491	0 01718	0,33773	99,27
Acide glumatique	7.91	6,34	3,74	0.328	0,709	0.21389	0,00259	0,21130	98,79
Proline	20,71					0 55999			
Citrulline	4,98					0,13466			
Glycine	16,68	71,4	42,13	1,75	3,79	0,45103	0,02924	0,42179	93,52
Alanine	21,64	14	8,26	0,265	0,57	0,58515	0,00573	0,57942	99,02
Valine	21,97	2,85	1,68	0,053	0,115	0,59407	0,00117	0,59290	99,80
Cysteine	1,32	4,57	2,69	1,42	3,06	0,03569	0,00187	0,03382	94,76
Méthionine	49,81	14,95	8,82	0,123	0,266	1,34686	0,00612	1,34074	99,54
Isoleucine	6,19	2,17	1,28	0,143	0,31	0,16738	0,00089	0,16649	99,47
Leucine	8,75					0,23660			
Tyrosine	8,87	10,43	6,16	0,48	1,04	0,23985	0,00428	0,23557	98,21
Phénylalanine	12,83	7,63	4,5	0,244	0,526	0,34692	0.00312	0,34380	99,1
Ornithine	10,44	2,53	1,49	0,099	0,214	0,28229	0 00103	0,28126	99,64
Lysine	23,96	15,08	8,89	0,258	0,557	0,64788	0,00617	0,64171	99,05
Histidine	14,2	55,13	32.53	1,59	3.43	0,38397	0,02258	0,36139	94,12
Tryptophane	11.97	31,6	18,64	1,08	2,33	0,32367	0,01294	0,31073	96
Arginine	10,69	1,89	1,12	0,072	0,156	0.28906	0,00078	0,28828	99,73
Homocystine	25,63	86,3	50,9	1,38	2,98	0,69306	0,03532	0,65774	94,9
disulfure	22,3	30,3	17,9	0,557	1,2	0,60299	0,01242	0,59057	97,94

Surface corrigée = 0,80. Coefficient de correction = 2,16 Débit urinaire = 0,4097 ml'.

— *Deuxième observation.*

L'enfant Jean-Claude P..., âgé de 8 ans et 2 mois, a été hospitalisé dans le service de Médecine Infantile C (Professeur Agrégé P. ROCHICCIOLI) pour un bilan d'un syndrome de Marfan, diagnostic porté il y a plusieurs années, sur l'aspect caractéristique de ce malade qui est longiligne et maigre et qui présente un genu valgum, une arachnodactilie, et une subluxation du cristallin.

Antécédents personnels et histoire de la maladie.

Cet enfant est né à terme après une grossesse normale, mais l'accouchement a eu lieu avec forceps et il y a eu une anoxie néo-natale ayant nécessité une réanimation avec intubation. Le poids de naissance est de 3,480 kg.

Le développement psycho-moteur s'est effectué avec un certain retard. En effet, il y a eu un retard de la marche qui a été attribué à un genu valgum, mais la parole est apparue à un âge normal.

Actuellement cet enfant est au cours élémentaire 1re année et apparaît mou, maladroit avec une incoordination dans ses mouvements.

Au point de vue de l'alimentation, cet enfant est difficile à nourrir, avec une participation psychologique importante qui semble intervenir dans cette anorexie.

Ce malade a un passé pathologique très chargé :

— il a été opéré à l'âge de 6 mois d'une hernie inguinale bilatérale, puis ré-opéré un an plus tard d'une récidive.

— il a été opéré à l'âge de 2 ans et demi pour pieds plats.

— il présente depuis l'âge de 3 ans un asthme allergique pour lequel il est actuellement désensibilisé.

— enfin, il a été opéré en 1970 et 1971 pour une subluxation bilatérale des cristallins par le Docteur AMALRIC.

Sur le plan familial, la mère présente une dyschondrostéose. Elle ne connaît pas ses parents. Le père ainsi que les autres parents sont en bonne santé. Jean-Claude a une sœur âgée de 4 ans qui ne présente aucun signe dysmorphique.

Examen clinique :

Jean-Claude présente un syndrome Marfanoïde typique avec :

— une avance staturale (1,34 m soit + 1,5 D.S.) et un retard pondéral (24 kg soit — 1,5 D.S.).

— un aspect général longiligne et maigre avec des membres longs et grêles et un segment inférieur macroskèle (I/S + 10 %). Le thorax est aplati et il existe une certaine amyotrophie.

— une arachnodactilie modérée au niveau des doigts mais elle est plus marquée au niveau des orteils.

— un massif cranio-facial qui apparaît dysmorphique et une augmentation du périmètre cranien (+ 2 cm), une légère exophtalmie, une protusion du maxillaire supérieur et un palais ogival.

— un genu valgum avec un écart intermalléolaire de 7 cm.

— de nombreuses ecchymoses au niveau des membres inférieurs.

● *au point de vue neurologique,* on n'a trouvé aucune anomalie à l'examen si ce n'est une certaine incoordination motrice.

Sur le plan psycho-moteur, il existe un léger retard avec quelques difficultés scolaires, mais les troubles ophtalmologiques en sont probablement la cause majeure.

● *l'électroencéphalogramme* montre un tracé irrégulier de fréquence 6 à 8 cycles/s., dont l'amplitude est en général égale ou inférieure à 50 microvolts. L'épreuve d'hyperpnée favorise l'apparition de quelques hypersynchronies irrégulières et généralisées mais assez peu nombreuses. Il existe donc sur un tracé monotone et mal modulé, une irritabilité cérébrale mineure diffuse.

● *l'électromyogramme,* effectué dans le service du Professeur GREZES-RUEFF montre un tracé fait de potentiels assez fins peu amples, discrètement polyphasiques au niveau du quadriceps gauche et des deux jambiers, pouvant évoquer un processus myogène. Il n'y a pas d'anomalies au quadriceps droit et à l'orteil droit. Par ailleurs la vitesse de conduction est normale.

● *L'examen ophtalmologique* révèle des troubles de la vue avec subluxation bilatérale des cristallins.

— *L'examen cardio-vasculaire s'*est révélé normal.

L'auscultation est normale, ainsi que le télécœur et l'électrocardiogramme. On ne retrouve aucun accident thrombo-embolique.

Examen radiologique :

Il met en évidence une ostéoporose nette surtout au niveau du crâne et du rachis, mais sans tassement des vertèbres.

Au niveau des membres et du thorax on retrouve les déformations constatées à l'examen clinique.

Au niveau du crâne, la voûte est d'aspect grossier dans la région parietale supérieure. La selle turcique est courte et profonde, mesurant 7 mm de long sur 12 de haut. Les dents de la suture coronale sont longues. L'âge osseux est évalué à 6 ans.

Examens biologiques :

— Les réactions de BRAND et de BARBER sont positives.

— Métachromasie négative.

— L'étude des acides aminés plasmatiques et urinaires a été effectuée dans le service de Médecine Infantile A le 4/1/73.

— dans le plasma un taux de méthionine de 80,51 mg/l, un taux de cystéine de 2,36 mg/1, un taux de homocystine de 16,07 mg/l, un complexe disulfure à 12,5 mg/l.

— dans l'urine une excrétion de méthionine 25,29 mg/24 h, une excrétion de cystine de 3,10 mg/24 h, une excrétion d'homocystine de 93,65 mg/24 h, une excrétion du complexe disulfure de 21,20 mg/24 h.

La Mesure du taux d'activité de la cystathionine synthétase, est en cours sur cultures de fibroblastes (Laboratoire du Professeur COTTE à Lyon). Les résultats ne nous sont pas encore parvenus.

● Etude hématologique et bilan de l'hémostase :

— L'hémogramme est normal.

— Exploration des fonctions plaquettaires :

— l'agrégation plaquettaire en présence d'ADP et d'adréaline est normale.

— l'adhésivité plaquettaire :

— méthode de Hellem lent : le malade a un résultat normal.

— méthode de Hellem rapide : résultat normal.

— disponibilité du facteur 3 plaquettaire : il y a une légère augmentation de la disponibilité de ce facteur.

En conclusion, il n'y a aucune anomalie significative.
Les autres examens biologiques sont normaux.

Evolution et traitement :

Ce malade a été traité par la pyridoxine à la dose de 750 mg/24 h.

— *Au point de vue clinique :*

Il y a une amélioration importante sur le plan somatique avec notamment un progrès au niveau fonctionnel et une amélioration du travail scolaire. L'examen psychologique du 5/12/73 montre un QI = 84, avec
échelle verbale : 87,
échelle performances : 84,
ensemble : 84,
niveau d'intelligence limite.

Cette amélioration clinique correspond à l'amélioration biologique constatée au début du traitement.

Au point de vue biologique (Cf tableaux).

Les réactions de BRAND et de BARBER, pratiquées à chaque dosage des acides aminés sanguins, sont fortement positives sauf celles du 21/11/73 qui sont négatives et celles du 5/12/73 qui sont faiblement positives.

	4/1/73	7/3/73	2/5/73	1/6/73	1/10/73	21/11/73	5/12/73
Acides aminés urinaires							
Cystine	2,99	5,09	2,57				
Méthionine	23,48	4,93	5,47				
Homocyttine	71,43	32,32	42,25				
Disulfure	14,76	20,28	18,63				
Acides aminés sanguins							
Cystéine	2,36	2,91	1,66	2,52	1,7	6,62	3,6
Méthionine	80,51	17,88	14,83	16,66	15,1	12,02	29,12
Homocystéine	16,07	13,96	11,2	17,23	19,42	2,92	9,03
Disulfure	12,47	15,86				8,04	

Depuis le 21/11/73, le malade reçoit de l'acide folique.

— Evolution biologique sous traitement par la pyridoxine :

Ce malade semble résistant au traitement, mais après 6 mois on note une première réponse incomplète, puis une amélioration plus nette des signes biologiques. Nous n'avons que peu de recul pour juger de l'effet de l'acide folique ajouté au traitement.

Conclusion :

Chez ce malade, le traitement par la pyridoxine a donné de très bons résultats, tant sur le plan clinique que biologique.

P... Claude-Jean, Δ Homocystinurie (janvier 73 : 8 ans 1/2, 24 kg).

ACIDES AMINES	Sang 4-1-73	Sang 7-3-73	Sang 2-5-73	Sang 1-6-73	Sang 1-10-73	Sang 21-11-73	Sang 5-12-73	Urines 4-1-73	Urines 1-2-73	Urines 7-3-73
Taurine	5,75	8,19	5,07	5,98	8,05	10,57	5,52	66,38	97,04	92,83
OH Proline	2,38	2,77	3,2		2,32	2,38	3,41			
Thréonine	10,5	10,49	9,02	7,46	9,3	13,07	14,13	5,81	3,85	3,71
Sérine	10,37	9,43	9,51	7,58	9,05	13,72	12,05	16,66	10,22	10,44
Glutamine	94,96	119,9	103,5	89,57	85,87	121,5	111,2	43,14	34,3	30,71
A. Glutamique	5,6	6,56	4,8	2,71	7,71	3,99	4,71	7,16	2,97	3,92
Proline	16,58	14,29	20,88	12,45	16,69	19,31	15,46			
Citrulline		6,33	3,74	3,28	4,74	5,45	5,65		0,91	
Glycine	22,46	20,54	17,6	17,03	19,63	20,8	25,08	42,45	29,12	27,48
Alanine	18,04	21,4	25,6	23,13	23,35	20,69	19,93	10,26	6,92	8,75
Valine	21,2	19,5	18,65	16,02	17,83	22,74	20,3	3,67	2,33	2,06
Cystéine	2,36	2,91	1,66	2,52	1,7	6,62	3,6	2,99	5,09	2,57
Méthionine	80,51	17,88	14,83	16,66	15,1	12,02	29,12	23,48	4,93	5,47
Cystathionine										
Isoleucine	6,55	4,85	5,91	3,65	4,78	6,32	5,51		1,47	1,21
Leucine	15,39	12,65	11,31	7,72	10,53	14,21		1,92	4,63	3,48
CS-HCS	12,47	15,86				8,04		14,76	20,28	18,63
Tyrosine	13,4	9,56	11,11	8,42	10,18	11,11	9,38	9,25	8,51	11,34
Phénylalanine	9,1	6,95	8,9	7,21	9,51	8,52	7,54	4,1	5,2	5,33
Ornithine	8,58	8,17	7,06	5,5	5,35	7,53	6,73	2,95	1,05	1,11
Lysine	24,94	24,94	24,79	22,9	21,86	22,60	23,69	13,1	14,97	11,52
Histidine	16,93	18,9	14,1	15,2	13,65	16,23	14,56	86	60,76	56,03
Tryptophane	7,55	6,62	9,38	8,51	8,47	7,41	8,22	11,8	6,44	3,37
Arginine	8,74	11,44	10,71	9,05	8,28	3,58	9,04	2,09	1,56	1,63
Homocystine	16,07	13,96	11,2	17,23	19,42	2,92	9,03	71,43	32,32	42,25

P... Claude-Jean, 24 kg, 1,34 m. 480 cc 6 mg 676 mg

ACIDES AMINES	Taux sanguins mg °/₀₀	Taux urinaires mg °/₀₀	Excrétion urinaire mg/23 h	Clearance	Cléarance corrigée 1 m² 73	Filtration glom. mg/mn	Elim. urin. mg/mn	Réabs. Tubul. mg/mn	Taux de réabs.
Disulfure	12,47	30,75	14,76	0,82	1,46	0,4677	0,01024	0,45763	97,81
Taurine	5,75	1,38	66,38	7,99	14,26	0,21574	0,04607	0,16967	78,65
OH Proline	2,38					0,08929			
Thréonine	10,5	12,11	5,31	0,384	0,685	0,39396	0,00403	0,38993	98,98
Sérine	10,37	34,72	16.66	1,11	1.989	0,38908	0,01156	0,37752	97,03
Glutamine	94,96	89,87	43,14	0,315	0,562	3,56290	0,02994	3,53296	99,16
Acide glutamique	5,6	14,92	7,16	0,887	1.58	0,21011	0 00497	0,20514	97,63
Proline	16,58					0,62208			
Citrulline	3,62	12,91	6,19	1,19	2,118	0,13582	0,00429	0,13153	96,84
Glycine	18,46	88,45	42,45	1,59	2,846	0,69262	0,02946	0,66316	95,75
Alanine	18,04	21,39	10,26	0,395	0,704	0,67686	0,00712	0,66974	98,95
Valine	21,2	7,64	3,67	0,12	0,214	0,79542	0,00255	0,79287	99,68
Cystéine	2,36	6,23	2,99	0,88	1,57	0,08855	0,00208	0,08647	97,65
Méthionine	80,51	48,92	23,48	0,20	0,36	3,02074	0,01629	3,00445	99,46
Isoleucine	6,55					0,24576			
Leucine	15,39	4	1,92	0,086	0,154	0,57743	0,00133	0,57610	99,77
Tyrosine	13,4	19.28	9,25	0,48	0,85	0,50277	0,00642	0,49635	98,72
Phénylalanine	9,1	8,55	4,1	0,31	0,558	0,34143	0,00285	0,33858	99,17
Ornithine	8,58	6,14	2,95	0,238	0,425	0,32192	0,00205	0,31987	99,36
Lysine	24,94	203,7	97,78	2,72	4,85	0,93575	0,06786	0,86789	92,75
Histidine	16,93	179.2	86	3,52	6,29	0,63521	0,05968	0,57553	90,6
Tryptophane	7,55	24,59	11,81	1,08	1,93	0,28328	0,00819	0,27509	97,11
Argnine	8,74	4,36	2,09	0,166	0,29	0,32793	0,00145	0,32648	99,56
Homocystine	16,07	148,8	71,43	3,08	5,5	0,60295	0,04957	0,55338	91,78

Surface corporelle = 0,97. Coefficient correction = 1,784.

COMMENTAIRES ET CONCLUSION

La découverte de deux nouveaux cas d'homocystinurie par déficit en cystathionine synthétase, nous a permis de faire le point sur cette maladie héréditaire du métabolisme des acides aminés soufrés.

Sur le plan clinique, les troubles ophtalmologiques et le retard psychomoteur se retrouvent chez ces deux malades.

Chez la fille, le cas est typique avec un aspect et une morphologie particuliers à l'homocystinurie notamment au niveau du visage (cheveux blonds et fins, yeux bleus, flush malaire).

Chez le garçon, la forme est plus atypique, avec d'une part un syndrome Marfanoïde et des signes radiologiques très évocateurs de la maladie, et d'autre part des antécédents pathologiques particuliers, avec notamment une hernie inguinale bilatérale, et la présence d'un asthme allergique.

On ne retrouve pas chez ces deux malades de phénomènes thrombo-emboliques ni d'anomalies cardio-vasculaires.

Sur le plan biologique, les examens révèlent deux cas typiques d'homocystinurie par déficit en cystathionine synthétase, avec dans le sang et les urines, la présence d'homocystine et d'un complexe disulfure et enfin avec une augmentation de la méthioniémie et une diminution de la cystéinémie.

L'étude des fonctions plaquettaires s'est révélé normale chez nos deux malades, en accord avec l'absence de phénomènes thrombo-emboliques.

Le problème le plus intéressant est celui de l'évolution sous traitement.

Devant ces deux formes tardives d'homocystinurie, le traitement diététique avec un régime pauvre en méthionine et supplémenté en cystine, n'a pas été institué.

Le traitement par la pyridoxine entrepris à la dose de 750 mg/24 h montre :

Chez le garçon, un pyridoxino-résistance au début, mais après 6 mois de traitement, il y a une première réponse immédiate incomplète, puis enfin une réponse satisfaisante avec diminution importante de l'homocystinémie, du complexe disulfure et de la méthioninémie.

Chez la fille, après un traitement d'une durée semblable, il y a persistance d'une pyridoxino-résistance.

L'adjonction d'acide folique au traitement semble sans effet pour le moment.

L'intérêt de cette thérapeutique apparaît indiscutable.

En effet, elle a entraîné une amélioration clinique certaine, mais peut-être subjective et difficile à attribuer directement au traitement.

L'amélioration sur le plan biologique par contre, est effective et permet d'espérer une stabilisation des lésions ophtalmologiques et une prévention des accidents thrombo-emboliques qui menacent ces malades.

En conclusion, il faut surtout retenir que les malades présentant une homocystinurie par déficit en cystathionine synthétase doivent être traités le plus tôt possible, pour pouvoir espérer une pleine efficacité thérapeutique.

Enfin, ce n'est que par la pratique d'un dépistage systématique de l'homocystinurie dès la naissance qu'il est possible d'enrayer l'évolution redoutable de cette maladie.

Vu et permis d'imprimer.
Toulouse, le 19/12/73

Le Président du Conseil
de l'Université Paul-Sabatier
L. LARENG

Le Président de Thèse
A. DALOUS

BIBLIOGRAPHIE

1 ALBERT B.
L'homocystinurie. A propos de 2 nouveaux cas.
Thèse Méd. Bordeaux, 1968, n° 11, 232 p.

2 ARNOTT E.J., GREAVES D.P.
Ocular involvement in homocystinuria.
British J. Opht. 48, 688, 1964.

3. APPELMANS M., MISSOTEN L., KEM M., REITER M.
Homocystinurie.
Bull. Soc. Opht. n° 156, 638-650, B, 1970.

4. APPLEGARTH D.A. et Coll.
Excretion of S-adenosylmethionine and S-adenosylhomocysteine, in homocystinuria.
N. Engl. J. Med., 285, 1265-1266, nov. 1971.

5. BADETTI L. et Coll.
Homocystinurie chez un enfant de 12 ans.
Pediatrie, 22, 734-735, sept. 1967.

6. BARBER G.W. et SPAETH G.L.
The successful treatment of homocystinuria with pyridoxine.
Journal of Pediatrics, 75, n° 3, 463-478, 1969.

7. BARTOLOZZI R. et RODRIGUEZ L.L.O.
Subluxaton du cristallin avec microsphérophaquie et homocystinurie.
Arch. Soc. Espan. Opht., 31, n° 9, 545-568, sept. 1971.

8. BEALS R.K.
Homocystinuria. A report of two cases and review of the litterature.
Journal Bone Joint Surg., 51, 1564-1572, déc. 1969.

9. BEMBRIDGE B.A., CRAWFORD G.N., PIRIE A.
Phase - contrast microscopy of the animal vitreous body.
British J. Ophtal., 36, 131, 1952.

10. BOMBART E.
L'homocystunirie. A propos de trois observations.
Thèse Méd. Lille,1967.

11. BONAMOUR G. et POMMIER M.L.
Luxation du cristallin et homocystinurie.
Ophtalmologica, 156, n° 4, 267-270, 1968.

12. BRANCARTO R. et COTROZZI G.
Homocystinuria.
Ann. Ottal., 94, 996-1010, août 1968.
13. BRAND N.J. et Coll.
Homocystinuria.
Ugeskr. Leager, 134, 494-497, 1972.
14. BRAY C.L.
Homocystinuria.
Proc. Roy. Soc. Med., 59, 487, 1966.
15. BRENTON D.P., CUSWORTH D.C., GAULL G.E.
Homocystinuria : metabolic studies on 3 patients.
J. Pediatr., 67, 58-68, 1965.
16. BRENTON D.P. et Coll.
Homocystinuria. Biochemical studies of tissues including. A comparaison with cystathioninuria.
Pediatrics, 35, 50-56, janv. 1965.
17. BRENTON D.P., CUSWORTH D.C.
Homocystinuria : metabolism of 35 S méthionine.
Clin. Sci., 31, 197, 1966.
18. BRENTON D.P. et Coll.
Treatment of homocystinuria.
Develop. Med. Child. Neurol., 11, 519-521, août 1969.
19. BRENTON D.P., CUSWORTH DC., DENT C.E., JONES E.E.
Homocystinuria : clinical and dietary studies.
Quart J. Med., 35, 325, 1966.
20. BRENTON D.P., DOW C.J., JAMES J.O.P., HAY R.L., WYNNE-DAVIES R.
Homocystiurie et syndrome de Marfan : comparaison.
J. Bone Jt Surg., 54 B, n° 2, 277-298, mai 1972.
21. BRETT E.M.
Homocystinuria with epilepsy.
Proc. Roy. Soc. Med., 59, 484-487, juin 1966.
22. BROYER M. et Coll.
Homocystinurie.
Presse méd. 76, (19), 913, 4, 1968.
23. CAFFARENA G. et Coll.
Homocystinuria : study of a case (preliminary report).
Minerva Pediat., 19, 708-711, avril 1967.
24. CALDWELL E.S.
Homocystinuria.
J.A.M.A., 218, 1050, 1971.
25. CAREY M.C., FENNELLY J.J., FITZGERALD O.F.
Homocystinuria : subnormal folate levels. Increased folate clearance and affects of folic acid therapy.
Amer. J. of Med., 45, n° 1, 7-25, 1968.
26. CAREY M.C., FENNELLY J.J., FITZGERALD O.F.
Homocystinuria : A clinical and pathological study of nine subjects in six families.
Amer. J. of Med. 45, 7, juillet 1968.
27. CARSON N.A.
Biochemical reponse to oral pyridoxine in homocystinuria.
Arch. Dis. Child., 43, 747-748, Déc. 1968.

28. CARSON N.A., NEILL D.W.
Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in Northern Ireland.
Arch. Dis. Child., 37, 505, 1962.
29. CARSON N.A.
Homocystinuria.
Proc. Roy. Soc. Med., 63, n° 1, 41-43 B, janv. 1970.
30.. CARSON N.A., CARRE I.J.
Le traitement de lhomocystinurie avec la pyridoxine.
Arch. Dis. Child., 44, n° 235, 387-392, juin 1969.
31. CARSON N.A., DENT C.E., FIELD C.M.B., GAULL G.E.
Homocystinuria : clinical and pathological review of ten cases.
J. of Ped., 66, n° 3, 565-583, B, mars 1965.
32 CARTON D.
Résultats du traitement de l'homocystinurie par la vitamine B 6.
Arch. Franç. Péd., 26, n° 3, 359-360, mars 1969.
33. CASTROVIEJO I.P., TABOADA, GOMILA D., PERIS A.
Homocystinurie : A propos de 2 cas.
Rev. Clin. Espan., 123, n° 3, 273-278, B, nov. 1971.
34. CERNEA P., ZBRANCA E.
L'homocystinurie et le syndrome de Marfan.
Ann. Oculist. Paris, 205, n° 2, 167-178, B, fév. 1972.
35. CHASE H.P., GOODMANS S.I., O'BRIEN D.
Treatment of homocystinuria.
Arch. Dis. Child., 42, n° 225, 514-520, B, oct. 1967.
36. CHOU S.M., WAISMAN H.A.
Spongy degeneration of the central nervous system.
Case of homocystinuria.
Arch. of Pathology, t 79, n° 4, 357-363, avril 1965.
37. CLINE J.W.
Adult homocystinuria with ectopia lentis.
South Med.J., 64, 413-417, mai 1971.
38. COIGNET J., BERNARD J., LAURENT B., GIACOMINO J.C.
A propos d'un cas d'homocystinurie congénitale.
Pédiatrie 52, n° 2, 234-235, mars 1967.
39. COLLOMBEL C., COTTE J.
Diététique des anomalies héréditaires du métabolisme chez l'enfant.
Simep. Ed., p 54, 1973.
40. CROOKE J.W., TOWERS J.F., TAYLOR W.H.
Managment of patients with homocystinuria requiring surgery under general anaesthesia.
Br. J. Anaesth., 43, 96-99, janv. 1971.
41. CUSWORTH D.C., DENT C.E.
Homocystinuria.
British Med. Bull., 25, 42-47, janv. 1969.
42. CUSWORTH D.C. et Coll.
Homocystinuria.
Biochem. J., III, IP-2P, fév. 1969.
43. DAUTREVEAUX M.
L'homocyttinurie. Problèmes posés par son diagnostic clinique.
Monit. Pharm., 23, (875), 833, 1969.

44. DAYRAS J.C. SOURDILLE J., DELTHIL P., LECLERCQ C.
A propos d'un cas d'homocystinurie.
Gaz. Med. de France, 77, n° 1, 103-111, B, janv. 1970.

45. DENT C.E.
In : Zorab, P.A. ed. Proceeding of a second symposium on scoliosis. (causation), held in the Brompton Hospital .
London, december, p 58, 1967 (Livingstone, Edinburgh et London).

46. DUKE - ELDER W.S., WYBAR K.C.
In « System of ophtalmology ».
Vol. II, p 332, 1961, Kimpton - London Ed.

47. DUNN H.G., PERRY T.L., DOLMAN C.L.
Homocystinuria. A recently discovered cause of mental defect and cerebrovascular thrombosis.
Neurology, 16, 407-420, avril 1966.

48. FALK W.
Abortive form of homocystinuria.
Wien. Klin. Wochenschrift, 82, 741-844, oct. 1967.

49. FEINGOLD M.
The thumb sign in children.
Clin. Ped., 7 (7), 423-424, 1968.

50. FENICHEL M.
Recent clinical advance in the treatment of neurological diseases.
Pediat. Clin. N. Amer., 17, 323-335, mai 1970.

51. FEUVRIER Y.M. et Coll.
Homocystinurie (une observation).
Bull. des Soc. Opht. de France, 68, n° 2, 280-284, fév. 1968.

52. FIELD C.M.B.
Homocystinuria.
Develop. Med. Child. Neurol., 10, 792-793, déc. 1968.

53. FINKELSTEIN J.D.
Methionine metabolism in mammals.
In « Inherited disorders of sulfur metabolism - Carson et Caine ».
Churchill - Livingstone Ed., p I, 1971.

54. FINKELSTEIN J.D., MUDD S.H., IRREVERRE H., LASTER L.
Homocystinuria due to cysthionine synthétase deficiency; the mode of inheritance.
Science, 147, 785, 1964.

55. FINKELSTEIN J.D. et Coll.
Homocystinuria.
Clin. Proc. Child. Hosp., 25, 291-307, nov. 1969.

56. FISCHER M.
L'homocystinurie. Problèmes ophtalmologiques.
Thèse Paris 1970, n° 384, 113 p.

57. FLEISHER L.D., BERATIS N.G., HIRSCHHORN K., GAULL G.E.
Detection of cystathionine synthétase in long-term lymphoïdcell lines.
Lancet, 2, 482, 1972.

58. FOWLER B., SARDHARWALLA I.B., ROBINS A.J.
The detection of heterozygotes for homocystinuria by oral loading with L - methionine.
Biochem. J., 22-24, 1971.

59. FRANÇOIS P. et Coll.
La rétine dans l'homocystinurie.
Bull. soc. Oph. France, 68, n° 5-6, 582-584, juin 1968.
60. FRANÇOIS P. et Coll.
L'homocystinurie.
Bull. Soc. Oph. France, n° 9, 827-830, sept. 1967.
61. FRANÇOIS J., COPPIETERS R.
Homocystinurie.
Bull. Soc. Belg. Opht., n° 147, 485-494, B, 1967.
62. FREYCON F., FREYCON M.T.
L'homocystinurie.
Pédiatrie, 20, n° 4, 495-497, B, juin 1965.
63. FRIMPTER G.W.
Homocystinurie - Dépendance ou non de la vitamine B 6.
Ann. of Intern. Med., 71, n° 1, 209-211, B, 1969.
64. GARSTON J.B., GORDON R.R., HART C.T., POLLITT R.J.
Un cas inhabituel d'homocystinurie.
Brit. J. Opht., 54, n° 4, 248-251, B, avril 1970.
65. GAUDIER et Coll.
Etude radiologique des signes osseux de l'homocystinurie (à propos de 6 observations).
Arch. Franç. Péd., 26, n° 9, 963-975, août-sept. 1969.
66. GAUDIER B., NUYTS J.P., BOMBART E.
L'homocystinurie.
Méd. Infant. 74, n° 3, 223-236, B, mars 1967.
67. GAUDIER B. et Coll.
L'homocystinurie (à propos d'une observation).
Pédiatrie, 21, n° 8, 889-898, B, décembre 1966.
68. GAUDIER B. et Coll.
L'homocystinurie (à propos de trois observations).
Arch. Franç. Péd., 25, n° 5, 541-560, mai 1968.
69. GAULL G.E.
Pyridoxine dependency in homocystinuria.
The Lancet, 2, Page 1302, 14 décembre 1968.
70. GAULL G.E. et Coll.
Vitamin B 6 dependency in homocystinuria.
British Medical Journal, 3, 532-533, août 1971.
71. GAULL G.E.
Aspects cliniques et biochimiques de l'homocystinurie.
Mschr. Kinderch., 117, n° 1, 27-29, B, janvier 1969.
72. GAULL G.E.
La pathogénie de l'homocystinurie, conséquences thérapeutiques.
Amer. J. Dis. Child., 113, n° 1 103-108, B, janv. 1967.
73. GAULL G.E.
Homocystinurie, Vitamine B 6 et folate, rapport mstabolique et signification clinique.
J. Pédiat. 81, n° 5, 1014-1018, B, novembre 1972.
74. GAULL G.E. et Coll.
Homocystinurie, observations sur la biosynthèse de la cystathionine et l'homolanthionine.
Pédiat. res., 5, n° 6, 265-276, B, juin 1971.

75. GAULL G.E., SCHAFFNER F.
Examen au microscope électronique des modifications des hépatocytes dans l'homocystinurie.
Pédiat. Res., 5, n° 1, 23-32, B, janvier 1971.
76. GERRITSEN T., WAISMAN H.A.
L'homocystinurie, une erreur dans le métabolisme de la méthionine.
Pédiatrics, 33, n° 3, 413-420, B, mars 1964.
77. GERRITSEN T., WAISMAN H.A.
Homocystnuria; absence of cystathionine in the brain.
Science, 145, 588, 1964.
78. GIBSON J.B., CARSON N.A., NEILL D.W.
Pathological findings in homocystinuria.
J. Clin. Path., 17, 427-437, 1964.
79. GILDER S.S.
Homocystinuria.
Canadian Med. Assoc. Journal, 99, 1013-1014, nov. 1968.
80. GIOVANNINI.
Current views on therapy of some dysmetabolic oligophrenia.
Minerva Pediat., 19, 2286-2290, décembre 1967.
81. GIRARD P.F., SCHOTT B., BADY B., BOUCHER M., DAVID M.
Observation d'homocystinurie familiale avec altérations carotidiennes et luxation du cristallin.
Lyon Med., 98, n° 49, 1369-1386, B, décembre 1967.
82. GOLDSTEIN J.L., CAMPBELL B.K., GARTLER S.M.
Homocystinurie - Détection des héterozygotes en utilisant les lymphocytes stimulés par la phytohémaglutinine.
J. Clin. Invest., 52, n° 1, 218-221, B, janv. 1973.
83. GOODMAN S.I. et Coll.
Homocystinuria with methylmalonic aciduria : two cases in a sibship.
Biochem. Med., 4, 500-515, 1970.
84. HAGBERG B. et Coll.
Somme aspects of the diasgnosis and treatment of homocystinuria.
Develop. Med. Child. Neurol., 10, 479-484, août 1968.
85. HAGBERG B. et Coll.
Pyridoxine in homocystinuria.
The Lancet, 2, 271, août 1969.
86. HAGBERG B. et Coll.
A case of homocystinuria with a dystonic neurological syndrome.
Neuropeadiatrie, 1, 337-343, 1970.
87. HARAGUCHI H. et Coll.
Homocystinuria first described cases in Japan.
Acta Peadiat. Jap., 9, 15, 1967.
88. HAMBRAEUS L., WRANNE L., LORENTSSON R.
Biochemical and therapeutic studies in two cases of homocystinuria.
Clin. Sci. 35, 457-466, décembre 1968.
89. HENKIN P., ASHTON N.
Ocular pathology in homocystinuria.
Trans. Opht. Soc. United Kingdom, 85, 21-38, 1965.
90. HILDEN M. et Coll.
A case of homocystinuria.
Ugeskr. Laeger, 134, 498-502, 1972.

91. HOLLOWELL J.C., CORYELL M.E., KNOWLTONHALL W., FINDLEY J.K., THEVAOS T.G.
Homocystinuria as affected by pyridoxine folic acid and vitamin B 12.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 129, 327, 333, nov. 1968.
92. HOLLOWELL J.G. et Coll.
Homocystinuria and organic aciduria in a patient with vitamin B 12 deficiency.
The Lancet, 2, p 1428, déc. 1969.
93. HOPKINS I. et Coll.
Cerebal thrombosis in a patient with homocystinuria.
Journal of Pediatrics, 75, 1082-1083, déc. 1969.
94. HUMBEL R. et Coll.
Detection and diagnosis of homocystinuria.
Helv. Paediat. Acta, 22, 390-396, aout 1967.
95. HUNTER K.R.
Homocystinuria of Marfan syndrome.
Lancet, I, 842, avril 1969.
96. HURWITZ L.J., CHOPRA J.S., CARSON A.J.
Preuve électromyographique d'une lésion musculaire dans l'homocystinurie.
Acta Paed. Scand., 57, n° 5, 401-404, B, sept. 1968.
97. HYANEK J. et Coll.
Homocystinuria and urinary excretion of beta amino acids in patients treated with 6-Azauridine.
Clin. Chim. Acta, 25, 288-290, août 1969.
98. HYANEK J. et Coll.
Homocystinuria.
Cesk. Pediatr., 27, 394-396, 1972.
99. JAROSZEWICZ A. et Coll.
Ocular involvement in homocystinuria.
Klin. Oczna, 41, 853-857, 1971.
100. JOHNSTON S.S.
Glaucome à blocage pupillaire dans l'homocystinurie.
Brit. J. Ophth., 52, n° 3, 251-256, B, mars 1968.
101. KAESER A.C., RODNIGHT R., ELLIS B.A.
Aspects phychiatriques et biochimiques d'un cas d'homocystinurie.
J. of Neurol. Neurosurg. Psychiat., 32, n° 2, 88-93, B, avril 1969.
102. KANG E.S., BYERS R.K., GERALD P.S.
Homocystinurie - réaction à la pyridoxine.
Neurology, 20, n° 5, 503-507, B, mai 1970.
103. KASHIWAMATA S., KOTAKE Y., GREENBERG D.M.
Studies of cystathionine synthétase of rat liver : dissociation into two components by sodium dodecyl sulfate dise electrophoresis.
Biochem. Biophys. Acta, 212, 501, 1970.
104. KELLY S., COPPELAND W.
Hypothèse sur la relation de l'homocystinurie à la pyridoxine.
Metabolisme 17, n° 9, 794-795, B, sept. 1968.
105. KELLY S. et Coll.
Aminoaciduria in a homocystinuria family.
Clin. Chim. Acta, 26, 586-587, déc. 1969.
106. KENNEDY C., SHIH V.E., ROWLAND L.P.
Homocystunirie - Rapport d'un cas chez 2 frères.
Pediatrics, 36, n° 5, 736-741, B, nov. 1965.

107. KOMROWER G.M.
Homocystinuria - Dietary treatment of homocystinuria.
Amer. J. dis. Child. 113, n° 1, 98-100, janv. 1967.
108. KOMROWER G.M, WILSON V.K.
Homotystinurie.
Proc. Roy. Soc. med. 56, n° 11, 996-997, nov. 1963.
109. KOMROWER G.M., LAMBERT A.M., COSWORTH D.C., WESTALL R.G.
Traitement diététique de l'homocystinurie.
Arch. Dis. Child. 41, n° 220, 666-671, B, déc. 1966.
110. KOMROWER G.M.
Homocystinuria - diagnosis and treatment.
In : Richard B.W. Ed - CR du 1ier congrès scientifique de l'arriération mentale (Montpellier, sept. 1967).
Reigate Jackson, 299-304, 1968.
111. KOMROWER G.M., SARDHAWALLA I.
The dietary treatment of homotystinuria.
In « Inherited desorders of sulphur metabolism, Carson, Caine ».
Churchill - Livingstone Ed, 254, 1971.
112. LASTER L., MUDD S.M., FINKELSTEIN J.D., IRREVERRE F.
Homocystinurie dûe à une insuffisance en cystathionine synthétase. Le métabolisme de la L. méthionine.
J. of Clin. Invest., 44, n° 10, 1708-1719. B, oct. 1965.
113. LECLERCQ C.
L'homocystinurie - à propos d'une observation.
Thèse, Paris, 1970, n° 232, 98 pages.
114. LEVY H.L. et Coll.
Un dérèglement dans le métabolisme B 12 associé à homocystinurie, cystathioninémie, hypométhioninémie et acidurie méthylmalonique.
Amer. J. Med. 48, n° 3, 390-397, B, mars 1970.
115. LIEBERMAN T.W., PODOS S.M., HARTSEIN J.
Acute glaucoma, ectopia lentis and homocystinuria.
Amer. J. Opht., 61, 252-255, fév. 1968.
116. MAC CARTHY J.M.T., CAREY M.C.
Modifications osseuses dans l'homocystinurie.
Clin. Radiol., 19, n° 2, 128-134, B, avril 1969.
117. MAC CULLY K.S.
Vascular pathology of homocystinuria.
Amer. J. Patho., 16, 111-128, juil. 1969.
118. MAC CULLY K.S.
Homocystinurie et arteriosclerose.
Amer. Heart. J., 83, n° 4, 571-573, B, avril 1972.
119. MAC DONALD L., BRAY C., FIELD C., LOVE F., DAVIES B.
Homocystinuria : thrombosis and the blood platelets.
Lancet, 1, 745, 1964.
120. MAC KUSICK V.A. et al.
More speculation in Marfan syndrome.
J. Pediat., 80, 530-531, 1972.
121. MAC KUSICK V.A.
Heritable disorder of connective tissues. Chap. 4 : homocystinuria.
Third Edition St Louis, 1966, The C.V. Hosby Company.

122. MAMO J.G., TABBARA K.F.
Homocystinurie au Liban.
Leb. Med. J., 24, n° 5, 473-482, B, 1971.
123. MARTENET A.C., CURTIUS H.C., ANDERS P.W.
Altérations oculaires dans l'homocystinurie. Les acides aminés de l'humeur aqueuse.
Ophtalmologica, 156, n° 3, 262-264, 1968.
124. MARTENET A.C., WITMER R., SPEISER P.
Altérations occulaires dans l'homocystinurie.
Ophtalmologica, 154, n° 4. 318-323, B, 1967.
125. MIDDLETON J.E.
A simple safe nitroprusside test using ketostix reagent strips for detecting cystine and homocystine in urine.
J. Clin. Path. 23, 90, 1970.
126. MITCHELL P.J.
Homocystinuria : report of a case.
S. Afr. Med., 45, 286-289, mars 1971.
127. MONCH E., STEFAN H., KAESER A.C.
Neuroblastome type pepper avec homocystinurie.
Helv. Paediatr.Acta, 25, n° 5, 530-541, B, nov. 1970.
128. MOREELS CH.L., FLETCHER B.D., WIELBAECHER R.G., DORST J.P.
Caractères radiologiques de l'homocystinurie.
Radiology, 90, n° 6, 1150-1158, B, juin 1968.
129. MORROW G., BARNESS L.A.
Réactivité combinée aux vitamines dans l'homocystinurie.
J. Pédiat., 81, n° 5, 946-954, B, nov. 1972.
130. MOZZICONATI P. et Coll.
Maladies métaboliques des acides aminés avec arriérations mentales.
Paris, l'expansion scientifique, 1968, 359 p.
131. MUDD S.H., FINKELSTEIN J.D., IRREVERRE F., LASTER L.
Homocystinuria : and enzymatic defect.
Science, 143, p 1443, 1964.
132. MUDD S.H., EDWARDS W.A., LOEB P.M., BROW M.S., LASTER L.
Homocystinurie dûe à une déficience de synthèse de cystathionine, action de la pyridoxine.
J. of. Clin. Invest. 49, n° 9, 1762-73, sept. 1970.
133. MUDD S.H.
Homocystinuria : the known causes.
Inherited disorders of sulphur metabolism. 1971, Churchill Livingstone Ed.
134. MUKUNO K., MATSUI K., HARAGUCHI H.
Ocular manifestations of homocystinuria : report of two cases.
Acta Soc. Ohptal. Jap. 71-66-73, janvier 1967.
135. PARKINSON M.S.
Problèmes thérapeutiques de l'homocystinurie de l'enfant.
Proc. Roy. Soc. Med., 62, n° 9, 909-910, B, sept. 1969.
136. PERRY T.L., DUNN H.G., HANSEN S., Mc DOUGALL L., WARRINGTON P.D.
Early diagnosis and treatment of homocystinuria.
Pediatrics, 37, 502, 1966.

137. PERRY T.L., HANSEN S., BAR H.P., Mc DOUGALL L.
Homocystinuria : excretion of a new sulfur containing amino acid in urine.
Science, 152, 776-778, mai 1966.
138. PERRY T.L.
Unusual sulphur containing amino-acids in homocystinuria.
In « Inherited disorders of sulphur metabolism ». Carson et Caine. 1971, 224. Churchill Livingstone Ed.
139. PERRY T.L., HANSEN S., Mc DOUGALL L., WARRINGTON P.D.
Sulfur containing amino-acids in the plasma and urine of homocystinuria.
Clinica Chemica Acta, 15, 409, 1967.
140. PERRY T.L.
Unsolved problems in homocystinuria.
In « Amino-acid metabolism and genetic variation ». W.L. Nyhan Ed. Mac Graw Hill Book company, 1967, 279.
141. PERRY T.L.,H ANSEN S., BAR H.P., Mc DOUGALL L.
Homolanthionine excretion in homocystinuria.
Science, 152, 1570, 1966.
142. PERRY T.L., HANSEN S., LOVE D.L., CRAWHORD L.E. TISCHER B.
Treatment of homocystinuria with a low-methionine diet supplemental cystine and a methyl donor.
Lancet, n° 7566, 474-478, 1968.
143. PETRYKOWSKY (von).
On the early diagnosis and pathogenesis of homocystinuria.
Deutsch Med. Wochenschrift, 93, 1877-1882, oct. 1968.
144. PEUVRIER Y.M., BOIXEL J., DONNIOU G.
Homocystinurie.
Bull. Soc. Opht. France, 68, n° 2, 280-284, fév. 1968.
145. PRESLEY G.D. et Coll.
Homocystinurie dans l'école pour aveugles de la Caroline du Nord.
Amer. J.Opht.. 66, n° 5, 884-889, nov. 1968.
146. PRESLEY G.D. et Coll.
Ocular defects associated with homocystinuria.
Southern Med., 62, 944-946, août 1969.
147. PRICE J., VICKERS C.F.H., BROOKER B.K.
A case of homocystinuria with noteworthy dermatological features.
J. Ment. Defic. Res., 12, 111-118, 1968.
148. QUERE M.A., ROSSAZZA CH., DELPLACE M.P.
A propos d'un cas d'homocystinurie.
Bull. Soc. Opht. France. 71, n° 3, 388-391, Mars 1971.
149. RAHMAN M.
Homocystinurie. Revue de 4 cas.
Brit. J. Ophtal., 55, n° 5, 338-342, B, mai 1971.
150. RAMSEY M.S., YANOFF M., FINE B.S.
Histopathologie oculaire de l'homocystinurie. Etude au microscope lumineux et électronique.
Amer. J. Ophtal., 74, n° 3, 377-385, B, sept. 1972.
151. RAO R. et Coll.
Homocystinuria in three indian children.
Indian Journal Med. Res., 59, 569-573, avril 1971.

152. RATNOFF O.D.
Activation of Hageman factor by L-homocystine.
Science, 167, 1007, 1969.

153. ROSENTHAL A.F. et Coll.
Improved qualitative screening test for cystinuria and homocystinuria.
Clin. Child. Acta, 26, 363-364, nov. 1969.

154. ROWSON S.
Homocystinurie.
Ann. Radiol., 11, n° 5-6, 408, 1968.

155. SABATER J., MAYA A.
Specific spot test for homocystinuria in filter paper staturated with urine.
Clin. Chim. Acta, 39, 261-262, 1972.

156. SALADO F., VALLS A.
Homocystinurie.
Arch. Soc. Espan. Oftal., 31, n° 6, 365-376, juin 1971

157. SARDHARWALLA I.B. et Coll.
Plasma levels of cystine in homocystinuria.
Arch. Dis. Child. 47, 150-151, 1972.

158. SCHIMKE R.N., Mc KUSICK V.A., HUANG T., POLLACK A.D.
Homocystinuria : studies of 30 families with 38 affected members.
J.A.M.A., 193. 711, 1965.

159. SCHIMKE R.N.
Traitement de l'homocystinurie par un régime pauvre en méthionine.
Ann. of Intern.Med., 70, n° 3, 642-643, B(mars 1969.

160. SCHIMKE R.N., Mc KUSICK V.A., WEILBACHER R.G.
Homocystinuria.
In « Amino acid metabolism and genetic variation ». W.L. Nyhan Ed. Mc Graw - Hill Book company, 1967, 297.

161. SCHIMKE R.N., Mc KUSICK V.A., POLLACK A.D.
Homocystinuria simulating Marfan's syndrome.
Trans. Ass. Amer Phys., 78, 60, 1965.

162. SCHMIDT H., LUTZ P.
Homocystinurie en Europe Centrale.
Dsch. Med. Wschr.. 96, n° 45, 1737-1744, B, nov. 1971.

163. SEASHORE M.R., DURANT J.L., ROSENBERG L.E.
Etude du mécanisme de l'homocystinurie sensible à la pyridoxine.
Pédiat. Res., 6, n° 3, 187-196, B, mars 1972.

164. SEIGNEURIC A.
Contribution à l étude de l homocystinurie (à propos d une observation nouvelle).
Thèse Lyon 1967, in Lyon Med., 99, n° 52, 1869, déc. 1968.

165. SHELLEY W.B., RAWNSLEY A.M., MORROW G.
Pigmentation des cheveux dépendante de la pyridoxine en association avec l'homocystinurie. Induction de mélanotrichie.
Arch. Derm., 106, n° 2, 228-230, B, août 1972.

166. SHIH V.E. EFRON M.L.
Homocystinurie ne réagissant pas à la pyridoxine.
New England J. Med., 283, n° 22, 1206-1208, B, nov. 1970.

167. SHIPMAN R.T., TOWNLEY R.R.W., DANKS D.M.
Homocystinuria addisonian pernicious anaemia, and partial deletion of a G chromosome.
The Lancet, 2, 693-694, sept. 1969.

168. SINGER J.C.
Le syndrome opthalmologique dans l'homocystinurie (à propos de 3 observations).
Thèse Nancy 1967, in Rev. Chibret, 1969, n° 59, 57-58.

169. SOURDILLE J. et Coll.
Homocystinuria as a possible cause of blindness in children.
Bull. Mem. Soc. Franç. Ophtal., 92, 16-21, 1969.

170. SOURDILLE J. et Coll.
Homocystinuria : its pitfalls.
Bull. Soc. Belg. Ophtal.. 157, 350-353, 1971.

171. SPAETH G.L et Coll.
Prevalence of homocystinuria among the mentally retarded : evaluation of a specific screening test.
Pediatrics, 40, 4, 586-589, 1967.

172. SPAETH G.L., BARBER G.W.
Homocystinuria. Its ocular manifestations.
J. Pediat. Ophtalm., 3, 42, 1966.

173. SPAETH G.L.
Homocystinuria : the significance of its successful treatment.
Trans. Opth. Soc. UK, 88, 47-48. 1969.

174. SPIRO H.R., SCHIMKE R.N., WELCH J.P.
Schizophrenia in a patient with a defect in methionine metabolism.
J. Nerv. Ment. Dis., 141, 285-290, 1965.

175. TAKEBAYASHI S., GROBE H., BASSEWITZ D.B., THEMANN H.
Homocystinuria.
Wirchows Arch., 354, 44-51, 1971.

176. TALEGAONKAR S.K.
Secondary iritis in homocystinuria.
Dev. Med. Child. Neurol., 10, 814, 1968.

177. TANCREDI F. et Coll.
On a case of homocystinuria.
Minerva Pediat., 19. 642-646, 1967.

178. THOMAS R.P. et Coll.
Homocystinuria and ectopia lentis.
J.A.M.A., 198, 5, 560-562, 1966.

179. TURNER B.
Pyridoxine treatment in homocystinuria.
Lancet, n° 2, 1151, 1968.

180. UHLENDORF B.W., MUDD S.H.
Cystathionine synthetase in tissue culture derived from human skin : enzyme defect in homocystinuria.
Science. 160, 1007-1009, 1968.

181. UHLENDORF B.W., CONERLY E.B., MUDD S.H.
Homocystinuria : studies in tissues culture.
Pediat. Res. 7, 645-658, 1973.

182. VAN SPRANG F.J., WADMAN S.K.
Treatment of homocystinuria.
In « Inherited disorders of sulphur metabolism » p 275. Carson et Caine. Churchill Livingstone Ed. 1971.

183. VELLAN E.G. et Coll.
Hair amino acids in cystinosis, homocystinuria, folling diseases and tyrosinosis.
Acta Paediat. Scand., 58, 287-289, 1969.

184. VELTISCHEV Y.E. et Coll.
Homocystinuria.
Pediatria (Mosk), n° 3, 49-53, 1972.

185. VERGER P., BISERTE G., FARRIAUX J.P., GUILLARD J.M., ROULAUD E., ALBERT B.
Deux nouveaux cas d'homocystinurie.
Lille Med., 13, n° 4, 450-457, 1968.

186. VERMA.
Homocystinurie.
Indian J. Pediat., 37, 263-267, 1970.

187. WAPNIR R.A., KOPPANYI Z.H.
Variabilité de l'excrétion urinaire en homocystine et en sulfate inorganique chez un malade atteint d'homocystinurie.
Johns Hopk. Med. J., 131, n° 6, 445-450, B, déc. 1972.

188. WHITE H.H. et Coll.
Homocystinuria.
Trans. Amer. Neurol. Ass., 89, 24-27, 1964.

189. WILCKEN B., TURNER B.
Homocystinurie - réduction du taux de folate au cours d'un traitement par la pyridoxine.
Arch. Dis. Child., 48, n° 1, 58-62, B, janv. 1973.

190. WILSON R.S., RUIZ R.
Bilateral central retinal artery occl. in homocystinuria.
Arch. Opht., Chicago, 82, 267-268, août 1969.

191. WISSLER R.W.
The arterial medial cell, smooth muscle or multifunctional mesenchyme.
Circulation, 36, 1-4, 1967.

192. WONG P.W.K., SCHWARZ V., KOMROWER G.M.
La biosynthèse de la cystathionine chez les malades atteints d'homocystinurie.
Ped. Res., 2, n° 3, 149-160, mai 1968.

193. WOOLF L.I.
Recents studies on galactosaemia phenylketonuria and homocystinuria.
Proc. Int. Soc., 27, 88-95, mars 1968.

194. WRIGHT L.D.
An inborn error of metabolism associated with deficiency of enzyme cystahionine synthetase leading to homocystinuria.
New York J. Med., 65, 559-561, fév. 1965.

195. YOSHIDA.
Homocystinuria of vit. B 6 dependent type.
Tohoku J. Exp. Med., 96, 235-242, nov. 1968.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction 13
Généralités - Historique 15
Voie métabolique de la méthionine 17
Pathogénie 25
Revue générale 35
Anatomie pathologique 55
Manifestations biologiques 61
Génétique 67
Diagnostic positif 71
Diagnostic différenciel 73
Traitement 75
Observations personnelles 91
Commentaires et conclusion 103
Bibliographie 105